

Les diagnostics biologiques du cancer
et en particulier
l'intradermo-réaction de Gruskin

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juillet 1937

pour obtenir le titre de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ de NANCY
MENTION « MÉDECINE »

par

BINDER Karol

né à Nagórzanka (Pologne) en Janvier 1911

Examineurs de la Thèse :

{	MM. HOCHÉ, professeur	Président
	JACQUES, professeur	{ Juges
	WATRIN, prof. sans chaire	
	DROUET, agrégé	

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

**Les diagnostics biologiques du cancer
et en particulier
l'intradermo-réaction de Gruskin**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juillet 1937

pour obtenir le titre de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ de NANCY
MENTION « MÉDECINE »**

par

BINDER Karol

né à Nagórzanka (Pologne) en Janvier 1911

Examineurs de la Thèse :	{	MM. HOCHÉ, professeur	Président
		JACQUES, professeur	Juges
		WATRIN, prof. sans chaire	
		DROUET, agrégé	

**Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

NANCY
IMPRIMERIE V. IDOUX
3, Rue du Général-Drouot
1937

Faculté de Médecine de l'Université de Nancy

Doyen : M. L. SPILLMANN, O  I 

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS,  I  ; WEISS, O   ;
BOUIN, O   I  ; ANCEL,  I  ; GARNIER,  I  ; MACÉ,   I  ;
P. PARISOT, O   I  ; DUFOUR,   I .

PROFESSEURS :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O  I 
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O  I 
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRÉLICH,  I 
Physiologie	M. M. LAMBERT,  I 
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUINSHOLZ, O  
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES,  I 
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O  
Histologie	M. R. COLLIN,  I 
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O  
Clinique médicale	M. L. RICHON,  I 
Chimie médicale	M. H. ROBERT,  I 
Clinique médicale	M. M. PERRIN,  I 
Hygiène et médecine sociale	M. J. PARISOT, C  I 
Clinique chirurgicale	M. HAMANT,  I 
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE,  I 
Hydrologie	M. SANTENOISE,   A    .
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE,  I 
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE,  I 
Thérapeutique	M. SIMONIN, I 
Clinique chirurgicale	N...
Professeurs sans chaire	M. L. JOB,  I 
	M. WATRIN,  I 
	M. BINET,  I  .

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique des maladies tuberculeuses	M. ABEL,  I   agrégé
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I   prof.
Clinique gynécologique	M. DROUET, I   agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET,  I   agrégé libre
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A   agrégé
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE,  I   professeur
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I   agrégé.
Médecine opératoire	M. WATRIN,  I   prof. s. chaire
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY,   I   ag. l.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY,  I   ch. du c., ag.
Obstétrique	M. JOB,  I   prof. sans chaire
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN,  I   agrégé
Anatomie et Médecine légale	M. KISSEL, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL,  I   agrégé
Clinique des maladies mentales	M. ABEL,  I   agrégé
Education physique (1)	M. HAMEL,   docteur
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A   agrégé
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A   agrégé
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur
	M. DOMBRAY, docteur

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. MERKLEN, A 
FLORENTIN, A 
BODART
CHALNOT
WOLFF, A 

MM. POURSIINES
MELNOTTE, O 
MUTEL,  I 
VERMELIN,   A

MM. GUILLEMIN, A 
ABEL,  I 
DROUET, A 
KISSEL.

AGRÉGÉS LIBRES :

MM. G. GROSS,  I  ; S. RÉMY, I   ; BUSQUET, I   ;
BARTHÉLEMY,   I   ; LAMY,   I .

M. E. TRIBOLET, I   Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'en rend ni les approuver ni les approuver.



A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

Il m'a appris la persévérance et la patience, ce dont on a le plus besoin dans la vie. J'admire toujours en lui l'homme énergique. Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance pour tout ce qu'il a fait pour moi.

A MA MÈRE

Sa vie pleine de labeur, d'affection et d'abnégation sera pour moi un exemple dans ma carrière médicale. Elle m'a doté d'un bagage de tendresse, d'où j'aime souvent puiser.

A MES SŒURS ET A MON BEAU-FRÈRE

Vive reconnaissance et affectueux attachement.

A MA CHÈRE ANIA

Mon meilleur ami.

A TOUS LES MIENS

LIBRARY
MUSEUM
1881

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR HOCHÉ

Directeur du Centre Anticancéreux de Lorraine
Officier de la Légion d'honneur

A MES JUGES :

M. LE PROFESSEUR JACQUES

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR WATRIN

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DROUET

A TOUS NOS MAITRES

A LA FACULTÉ ET DANS LES HOPITAUX

AVANT-PROPOS

Avant de quitter les murs de cette Faculté, c'est pour nous un agréable devoir d'exprimer notre vive gratitude à M. le Professeur Hoche. Il nous a ouvert les portes de son laboratoire et nous a permis de nous initier dans la technique anatomo-pathologique.

Il nous a guidé au cours de notre travail et nous a prodigué les conseils éclairés de sa grande expérience. La sympathie qu'il nous a témoignée était pour nous une grande récompense. Son souvenir restera pour toujours gravé dans notre mémoire.

Nous prions M. le Professeur Jacques, qui s'est intéressé de notre travail, de trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous juger.

Nous n'oublierons certes pas les conférences si vives et si écoutées de M. le Professeur Watrin. Il a bien voulu juger notre travail. Nous l'en remercions vivement.

M. le Professeur agrégé Drouet était notre premier Maître de Médecine, dont nous retiendrons le précieux enseignement. Nous le remercions pour l'honneur qu'il nous a fait en faisant partie de notre Jury.

Nous avons profité beaucoup au contact de M. le Docteur Morlot, qu'il nous soit donc permis de le remercier ici.

Nous n'oublierons pas le sympathique et toujours souriant Docteur Jacob, qui nous a beaucoup aidé dans notre travail.

Nous tenons encore à remercier M. Vittu, Directeur des Abattoirs de Nancy, qui nous a permis de nous procurer le matériel embryonnaire, nécessaire à nos expériences.

Nous ne pourrions pas finir ces lignes sans avoir adressé un mot à M. Michel, garçon du laboratoire d'Anatomie Pathologique, dont la vive intelligence nous a toujours frappé.

INTRODUCTION

Faut-il insister sur la nécessité d'un dépistage précoce du cancer, cette maladie qui tue annuellement 40.000 hommes en France, et des millions dans le monde entier, maladie qu'on redoute, comme on peut redouter la mort même. Dans l'état actuel du traitement du cancer, un diagnostic précoce ne signifie-t-il pas la plus grande chance de guérison ? Il faut atteindre le cancer au début, lorsqu'il est localisé, circonscrit au moins cliniquement. Un grand rôle dans ce diagnostic précoce incombe au malade lui-même. Il doit savoir s'observer, s'analyser et donner l'alerte à temps. Pour cela, une éducation du grand public était nécessaire et les Centres anti-cancéreux s'en sont chargés. Mais les symptômes cliniques si précieux soient-ils, ne suffisent pas à eux seuls à faire ce diagnostic. La radiographie et surtout la biopsie et l'examen histo-pathologique sont d'un concours précieux. Mais la biopsie n'est pas toujours possible. Elle est irréalisable dans les formes viscérales profondes, mais surtout très souvent elle n'est pas précoce. D'autre part, les renseignements fournis par elle ne sont pas

suffisants, car elle ne donne que des images statiques ; il ne suffit pas de constater la présence d'un cancer, il faut encore savoir quelle est la réaction de l'organisme, qui en est porteur, et quels moyens de défense il met en œuvre. Il serait également important de savoir, si un traitement a été efficace, si une exérèse chirurgicale, par exemple est suivie de guérison, ou au contraire si la maladie est encore évolutive, s'étend et a tendance à former des métastases. Sur ce point, la biopsie est encore muette. On a alors cherché dans l'organisme, dans ses humeurs, des modifications en rapport avec le développement d'un cancer. On a prétendu déceler des modifications humorales précoces, existant même avant que le cancer ne se manifeste cliniquement. Le problème du diagnostic précoce par examen biologique, posé déjà depuis longtemps, est loin d'être résolu.

Très nombreux sont les auteurs qui se sont préoccupés de la question. On a étudié d'abord les constituants du sang, mais on n'a pas pu trouver de modifications spécifiques. On a entrepris, tour à tour l'étude du sérum et de ses diverses propriétés et on a fait des découvertes intéressantes pour l'homme de laboratoire. Mais cela ne suffit pas au clinicien, qui, lui, demande un moyen simple et surtout sûr de diagnostic. Jusqu'à présent, les hommes de laboratoire n'ont pas satisfait les cliniciens, et cela n'est pas étonnant, car ne connaissant ni la nature, ni l'étiologie, on n'a pas de guide pour les recherches biologiques et on n'a acquis pour l'instant dans ce domaine que des connaissances empiriques et non coordonnées. De plus, quand on veut diagnostiquer le cancer, peut-on être sûr que ce que nous appelons aujourd'hui le

cancer, est une seule maladie de même nature et non un amalgame de maladies différentes que nous ne savons pas encore isoler.

Et cela n'est pas une simple vue de l'esprit. Il n'y a pas bien longtemps que l'on classait encore la syphilis, le lupus et l'éléphantiasis, parmi les granulômes; la leucémie, la scrofule et la tuberculose, parmi les tumeurs lymphatiques, et les varices et hémorroïdes, parmi les angiomes. C'est là la classification de Virchow dans sa « Pathologie des tumeurs » parue en 1876. Nous pensons avec notre maître, M. le Professeur Hoche, que le groupe actuel des cancers n'est pas encore définitif.

La classification anatomo-pathologique semble avoir déjà tout dit. Mais des changements ne sont-ils pas possibles ? Ne voyons-nous pas souvent des tumeurs histologiquement malignes, comme les petits épithéliomas baso-cellulaires de la face, avoir une évolution clinique bénigne, et des papillômes du larynx, de la vessie, bénins histologiquement, récidiver avec une ténacité désespérante. Ce ne sont là, que des exemples pour montrer, que vouloir établir aujourd'hui un diagnostic biologique du cancer, un diagnostic spécifique et sûr, tel que le demandent les cliniciens, nous semble être chose impossible.

Mais cela doit-il condamner d'avance toute recherche sur ce sujet. Non, car nous pensons comme Tisserand, que : « Fort heureusement, de même que la démonstration de l'impossibilité de réalisation du mouvement perpétuel n'a pas découragé les chercheurs, les soupçons que nous pouvons avoir qu'aucune réaction chimique ne sera jamais susceptible de déceler d'une manière précoce et certaine une tumeur en évolution, n'a pas empê-

ché certains chimistes ou cancérologues de nous proposer de nouveaux tests. Je dis que cela est heureux : si personne n'a trouvé le mouvement perpétuel, les recherches entreprises pour le trouver quand-même, ont fait surgir nombre de dispositifs mécaniques du plus haut intérêt et qui ont fait accomplir à l'art du constructeur un réel progrès. Il est bien probable qu'il en sera de même pour la matière qui nous occupe actuellement : une réaction spécifique ne sera probablement pas découverte, mais notre connaissance des processus tumoraux sera plus grande après chaque essai infructueux, de telle sorte que nous finirons bien par aboutir à quelque chose de positif. Dans cette lutte, comme dans les autres, il ne faut point procéder d'un état d'esprit défaitiste : on n'est vaincu, que lorsqu'on avoue qu'on l'est. »

*
**

Lorsque nous nous sommes mis à étudier cette question touffue, notre première impression était celle d'un chaos complet. Sur chaque méthode, une quantité d'opinions, contradictoires pour la plupart. Nous n'avons pas trouvé beaucoup d'articles d'ensemble, traitant cette question du point de vue général, surtout en langue française, et ceux que nous avons pu consulter se bornaient à étudier une partie du problème. Nous nous sommes donc proposé de combler cette lacune et de présenter une revue d'ensemble et critique de tous les procédés proposés pour le diagnostic biologique du cancer, dont nous avons pu avoir connaissance. Il nous semblait utile de faire précéder cette étude d'un court aperçu des modifi-

cations des éléments figurés et de la composition chimique et physico-chimique du sang chez les cancéreux. Nous tâcherons surtout de mettre en relief les recherches de ces dernières années, que nous avons pu relever dans la littérature cancéreuse.

Enfin, le dernier chapitre de notre travail est consacré à l'exposé des résultats que nous avons obtenus par l'intradermo-réaction de Gruskin. Nous avons choisi cette méthode parmi tant d'autres pour sa simplicité relative dans la pratique, d'après les directives de notre maître, M. le Professeur Hoche. Nous pensons avec lui que seule une méthode de diagnostic infaillible peut se permettre le luxe de la complexité, les autres doivent présenter au moins l'avantage de la simplicité.

L'étude, que nous avons faite de cette réaction est loin d'être complète. Nous n'avons pu qu'affleurer les différents problèmes, qui se sont posés; il en reste encore beaucoup à éclairer, car la base théorique de cette réaction est complexe.

CHAPITRE I

COURT APERÇU DES MODIFICATIONS DES ÉLÉMENTS FIGURÉS ET DE LA COMPOSITION CHIMIQUE ET PHYSICO-CHIMIQUE DU SANG CHEZ LES CANCÉREUX

I. MODIFICATIONS DES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG

L'*anémie* est habituelle dans le cancer et selon Roussy, le nombre de globules rouges peut descendre même au-dessous d'un million. Mais parfois, il y a aussi polyglobulie. Cette anémie est causée par des hémorragies, en particulier dans les cancers du tube digestif et de l'utérus et par l'action hémolytique des toxines cancéreuses.

La *leucocytose*, surtout polyneutrophile, est fréquente et semble résulter des infections secondaires. En

cas de métastases osseuses, on trouve des éléments anormaux de la série myéloïde. Pour Bouchmann (1935) l'hyper-leuco et lympho-cytose résulteraient de l'irritation des organes lymphopoïétiques par le virus cancéreux. Porriot, Lerrat, Guichard (1935) et Guibert (1936) constatent une éosinophilie sanguine et tissulaire, fréquente surtout dans les tumeurs épithéliales, très rare dans les sarcomes. Weisz (1933) dans sa thèse faite au laboratoire de notre Maître, M. le Professeur Hoche, signale également cette éosinophilie, qui, pour certains aurait une action oncolytique. Mais il ne semble pas, qu'on puisse lui attribuer une valeur diagnostique.

Pool et Dunlop (1934) trouvent dans le sang de cancéreux (17 fois sur 40 cas examinés), une grande cellule jusqu'à présent non décrite, et dont l'origine et la signification restent à élucider.

En somme, on trouve des modifications variables et inconstantes, sans intérêt spécial pour le diagnostic.

II. MODIFICATIONS DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DU SANG

1. *Albumines.*

Les premières recherches portent sur les albumines. On trouve tantôt une hypéralbuminose, tantôt une hypoalbuminose. Il y a fréquemment inversion du rapport sérines : globulines, et la globulinémie constatée peut s'expliquer facilement par la désintégration des tumeurs riches en protéines. Pour Kopaczewski (1935) le taux de globulines et sérines baisse, et cette diminution se fait au profit de la fraction intermédiaire des protides sériques, des myxoprotéines, qui augmentent parfois de

100 %. Ces derniers étant des colloïdes hydrophobes, il y a accumulation des colloïdes hydrophobes au détriment des colloïdes hydrophiles.

Quant aux acides aminés, leur augmentation est fréquente dans les tumeurs volumineuses, étendues, et serait parallèle à celle de l'azote résiduel (Loiseleur, 1935).

Freund (1936) considère, que l'évolution des sarcômes est fonction de l'hyper-polypeptidémie.

En somme, on constate des variations des albumines et de leurs produits de métabolisme, qui semblent être dûs surtout à la désintégration tissulaire des périodes tardives.

2. *Glycémie.*

La glycémie sanguine au cours du cancer fut l'objet de travaux nombreux et dont les premiers datent encore de la fin du siècle passé.

Freund (1885), Mlle Levina et Bierry, Rohdenburg, Warburg, Reding, Slosse, Friedenwald, Grave, constatent une hyperglycémie manifeste, avec augmentation de l'aire glycémique, dans l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

Richet fils et Mathieu de Fossey nient cette hyperglycémie cancéreuse et trouvent des chiffres identiques dans les ulcères gastriques.

Pour Lenoir, l'hyperglycémie n'existe pas au début du cancer et plus tard, elle ne s'observe que dans la moitié des cas, pour descendre vers la normale dans la période de cachexie.

Freund (1936) rattache l'évolution des carcinomes à l'augmentation préalable des hydrates de carbone.

Mais, non seulement la glycémie libre est augmentée, Bierry, Rathéry et Mlle Levina, puis Brico trouvent aussi une hyper-protéido-glycémie, et cette augmentation peut atteindre le quadruple de la valeur normale.

L'acide lactique est également augmenté dans le cancer. Tresauro, Bauer et Wyri, Cori et Schneider, Tisserandet, trouvent une augmentation allant du simple au triple. Cette hyperlacticémie se conçoit facilement. En effet, pour Warburg, le taux de glucides est conditionné par la respiration, avec résynthèse du glycogène à partir d'acide lactique et par la glycolyse, qui représente un phénomène inverse. Or, selon Warburg, la respiration est quasi normale dans le cancer, mais pour Reding (1932), elle est diminuée; d'autre part, la glycolyse est augmentée pour les deux, d'où augmentation de la lactacidémie. Indovina et Fabisch (1935) et Ascoli (1935) constatent également l'augmentation du pouvoir glycolytique des globules rouges cancéreux. Brault (1894) trouve la présence du glycogène surtout dans les tumeurs malignes. Il existerait pour lui un rapport direct entre la production de glycogène et la puissance d'expansion de la tumeur.

Les produits intermédiaires du métabolisme des glucides (l'indice chromique résiduel) se sont montrés élevés dans 75 % de cas examinés par Lambret, Polonowski, Waremburg et Driessens (1936), ce qui confirme pour eux l'existence d'un trouble glyco-régulateur dans le cancer.

En résumé : ces troubles glyco-régulateurs, qui se rencontrent si fréquemment en dehors du cancer, paraissent être accentués surtout vers la fin de la maladie et

résulteraient, pour Roussy, d'une insuffisance hépatique par métastases ou par intoxication. Ils atteignent d'ailleurs leur maximum dans les cancers du tube digestif.

3. *Les corps gras.*

Pour Morelli (1933), Pourbaix et Boylaeret (1934), le métabolisme des lipides est défectueux dans le cancer. Lœper et Debray (cités par Roussy) rattachent l'augmentation des lipides non cholestériniques au degré de malignité de la tumeur. Ils constatent aussi une diminution, d'ailleurs inconstante, de la cholestérine dans la cachexie, mais Tisserandet (1934) note une hypercholestérinémie. Pour Reding (1932), Volkowa et Richet (1935), cette cholestérinémie serait plus constante dans le sérum que dans le sang. Reding trouve encore une diminution de la lécithine dans le sérum.

Ascoli (1935) signale une augmentation des composés insaturés, vraisemblablement des acides gras.

En somme : le métabolisme des lipides semble être touché également par les processus cancéreux.

4. *Ferments :*

Abderhalden trouve des nombreux ferments protéolytiques dans le sang des cancéreux et d'autre part Briger et Stevenin notent un pouvoir antitryptique (anti-ferment) élevé. Selon Vercellana (1935) il n'y a pas de trypsine, de kathepsine, d'amylase et de lipase dans le sang ni dans les tissus des cancéreux. Mais Bernhardt (1933) et Köhler (1935) signalent la présence d'une lipase atoxyl-résistante dans le sérum cancéreux. La recherche de cette lipase, qui se trouve aussi dans les maladies aiguës du pancréas, aurait pour les auteurs une valeur diagnostique.

Supniewski, Hano et Taschner (1935) et Muselin, Woodward, Silverblatt et King (1936) trouvent une augmentation de l'acide ascorbique dans les tissus néoplasiques.

5. *Composition minérale :*

L'étude de la teneur du sang et des tissus cancéreux en Ca, K, Mg a pris ces dernières années une grande extension, à en juger par les très nombreuses publications parues à ce sujet. L'antagonisme physiologique du Ca et K est connu depuis longtemps. L'expérimentation sur les cultures et la croissance artificielle des tissus est venue confirmer ces données. Le K a un pouvoir excitant et le Ca un pouvoir frénateur sur croissance et la multiplication des cellules in vitro (Herbst, Péricaud).

Partant de cette idée les auteurs ont cherché la diminution du Ca et une augmentation du K dans le cancer, pour expliquer par ce mécanisme la prolifération néoplasique. Ces recherches n'ont pas donné les résultats escomptés. M. J. Shear dans son excellente monographie sur ce sujet, parue dans l'« Am. Journal of Cancer » donne des conclusions suivantes :

Le sodium n'apparaît pas modifié dans le sang cancéreux et n'a aucune action sur la croissance des tissus.

Le potassium se trouve en plus grande quantité dans les tumeurs jeunes, à développement rapide. Dans le sang il apparaît inchangé. Il active la croissance.

Le calcium est abaissé ou inchangé. Le calcium ionique diminue. Il est plus abondant dans les tumeurs anciennes et possède une influence inhibitrice in vivo et in vitro.

Le magnésium : on n'a pas de dosages précis et son rôle thérapeutique est très incertain.

Slosse (1929), Reding, Pietravalle (1932), Gerli, Hug (1933), trouvent une augmentation du K et une baisse du Ca dans le sang. Tisserandet (1934) constate une déficience en iode et une augmentation du phosphore plasmatique et globulaire. La même constatation est faite par Grobey et Zerner, mais Klotz ne la confirme pas.

Nous voyons donc qu'à l'heure actuelle il est impossible de tirer des conclusions nettes sur la signification et le rôle des substances minérales dans l'évolution du cancer.

III. MODIFICATIONS PHYSICO-CHIMIQUES DU SANG

Modification de l'équilibre acide-base.

Le pH sanguin : Ici encore les résultats publiés sont variables, bien que la plupart des auteurs penche vers l'alcalose. Expérimentalement Collier constate en 1934 que l'alcalose favorise la formation de l'adéno-carcinome d'Ehrlich et du sarcome de Rous. Une greffe plongée dans un liquide alcalin pousse mieux que dans un liquide acide (Roussy, Slosse), Mais Carrel (cité par Péricaud) a montré que les cultures des tissus qui prolifèrent énergiquement en présence de l'acide lactique, dans un pH acide, sont arrêtés dans leur développement par l'alcalinité.

Dans le sang des cancéreux Sannié et Peyre (1926), Slosse (1929), Reding (1932), Benetato (1933), Rakow (1934), et Watson, trouvent une alcalose manifeste. Schraggi (1934) trouve une acidose en cas de lésions graves du foie et des reins.

Von Brechmer (cité par Druckrey) pense que chez les individus normaux le pH monte progressivement avec l'âge et qu'il est toujours élevé dans le cancer et les états de précancérose, mais Dieckmann et Mehr (1935) et Druckrey (1936) ne confirment pas ces données.

La réserve alcaline paraît être augmentée (Rakow 1934).

CONCLUSIONS

De cette brève étude nous pouvons conclure, qu'actuellement nous ne pouvons pas déceler des modifications spécifiques à l'état cancéreux, par un simple examen du sang.

Les variations globulaires ne sont pas spécifiques. Les modifications des albumines sont très variables, inconstantes, pour la plupart tardives. Le mécanisme glyco-régulateur semble perturbé, de même que le métabolisme de lipides. Le calcium et le potassium semblent jouer un certain rôle, peu défini d'ailleurs, dans la croissance des tumeurs. Le pH sanguin paraît être en alcalose.

Il est impossible de se servir de ces données pour établir le diagnostic du cancer. Tout au plus, elles sont capables de donner des indications sur l'état de la désintégration protéinique et du déséquilibre fonctionnel de l'organisme.

CHAPITRE II

DIAGNOSTICS SÉROLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DU CANCER CLASSIFICATION

Le nombre des méthodes proposées pour le diagnostic du cancer est considérable. Tandis que plusieurs d'entre elles ne possèdent plus qu'un intérêt historique, de nouvelles méthodes naissent avec abondance. On pourrait donc les étudier dans l'ordre historique, mais cela aurait été trop compliqué et nous avons préféré établir une classification de toutes les méthodes, des anciennes comme des nouvelles, selon leurs principes.

I. DIAGNOSTICS SÉROLOGIQUES :

A) *Méthodes de fixation du complément.*

1) Recherche de l'anticorps.

a) antigène spécifique.

b) antigène non spécifique.

2) Recherches de l'antigène.

B) *Méthodes recherchant la labilité du sérum.*

- 1) Réactions de floculation, précipitation, opacification.
 - a) avec un antigène spécifique.
 - b) avec un antigène non spécifique.
- 2) Réactions de gélification.
- 3) Réactions de coagulation.
- 4) Méthodes hémolytiques.
- 5) Méthodes colorimétriques.
- 6) Méthodes physico-chimiques.

C) *Réactions de fermentation.*

- 1) Réactions basées sur le pouvoir antiferment du sérum cancéreux.
- 2) Réactions basées sur l'existence de ferments protéolytiques spéciaux.
 - D) *Méthodes basées sur l'absence de carcino-lysines dans le sérum cancéreux.*

II. DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES.

- A) Etude de la coagulation du sang.
- B) Etude de la sédimentation du sang.
- C) Hémocultures.
- D) Recherche de l'hémoclasie.
- E) Examen des urines.
- F) Méthodes fondées sur des bases empiriques diverses.
- G) Association de méthodes.
- H) Cutiréactions.

I

DIAGNOSTICS SÉROLOGIQUES

A) MÉTHODES DE FIXATION DU COMPLÉMENT.

Questions préliminaires.

La réaction de Bordet-Wassermann dans la syphilis, reste le grand exemple d'un diagnostic sérologique. Cette réaction, dans l'esprit de ses auteurs, avait une signification immunologique (union de l'antigène spécifique avec l'anticorps par lui provoqué). Depuis qu'on fait la fixation du complément avec n'importe quel extrait, avec de simples lipoides, nous savons qu'il n'en est rien. Mais force est d'admettre, que cette « labilité » comme on dit aujourd'hui, est provoquée par l'invasion d'un antigène étranger dans l'organisme.

On s'est efforcé d'appliquer cette réaction ou ses succédanés au diagnostic du cancer. Du point de vue purement théorique, que nous envisageons maintenant ici, la chose est-elle concevable ? La tumeur peut-elle jouer le rôle d'un antigène étranger ? Au premier abord, il ne le semble pas. A moins d'admettre une théorie microbienne du cancer, la tumeur nous apparaît comme une partie de l'organisme, plus ou moins modifiée, mais composée de ses propres cellules et en admettant le bien-fondé d'une réaction de fixation du complément dans le cancer, il faudrait admettre la formation des anticorps contre les cellules propres de l'organisme. Hirschfeld

dans son rapport, au II^e Congrès de lutte contre le cancer, pose ce problème et admet la possibilité d'une caractérisation sérologique d'un organe et par là-même du cancer, sans admettre une véritable immunité. Expliquons-nous. Des mêmes substances élaborées par l'intestin et fournies par le sang, le tissu nerveux doit fabriquer du tissu nerveux, le cristallin du cristallin, une tumeur du tissu cancéreux. Pour le faire ils doivent utiliser ces mêmes substances d'une façon particulière, laisser des déchets différents, spécifiques, qui seront lancés dans la circulation générale, où on pourra les reconnaître, les identifier. En effet, on peut caractériser sérologiquement certains organes, comme le cristallin, le cerveau, la surrénale, le poumon, et, parmi les produits pathologiques, le caséum tuberculeux. Mais, cette spécificité sérologique n'est pas liée à l'existence des véritables anticorps contre ces organes, au moins à l'état physiologique, car à l'état pathologique, le fait peut se produire (l'hémoglobinurie paroxystique, l'ophtalmie sympathique). Expérimentalement, Metschnikoff a réussi à provoquer la formation des anticorps spermatiques, par l'injection de testicule au cobaye, mais ces anticorps ne tuent pas les spermatozoïdes propres de l'animal et n'entravent pas sa spermatogenèse. Par contre, il n'est pas arrivé à former des anticorps en injectant à l'animal ses propres spermatozoïdes. Poursuivant ces recherches, Hirschfeld et Halber ont réussi à immuniser un cobaye par des lipoides extraits de son propre sang, ce qui démontre, que, pour provoquer la formation des anticorps, on n'a point besoin de cellules ou albumines étrangères — un état étranger suffit.

On observe quelquefois, en clinique, des accidents d'ordre anaphylactique au cours des règles, comme l'asthme, l'urticaire, la migraine. Il s'agit là d'une auto-sensibilisation, qui serait créée, pour Jahiel, par un épanchement périodique du sang menstruel dans le péritoine par l'intermédiaire des trompes. Cette sensibilisation se fait pourtant avec une substance propre à l'organisme, mais ayant subi une certaine modification (sang menstruel au niveau du péritoine).

La tumeur et les produits qu'elle lance dans la circulation semblent présenter aussi un « état étranger » à l'organisme, et suffisent pour provoquer des modifications humorales, que l'on pourrait caractériser de labilité. Les nombreuses réactions proposées pour son diagnostic le démontrent nettement.

Mais quel est le mécanisme de cette action sur les humeurs ? Le cancer est une maladie à construction rapide, mais qui détruit, désintègre en même temps beaucoup. Il existe certainement des modifications en rapport avec le catabolisme cancéreux, mais la désintégration semble surtout être la cause de cette labilité et c'est elle, que mettent en évidence les réactions de fixation d'alexine, comme aussi les procédés de précipitation directe du sérum, étudiés plus loin.

Et comme les processus de désintégration ne sont pas spécifiques au cancer, on ne peut donc pas parler de réactions d'immunité véritablement spécifiques, mais plutôt d'une *immunité de désintégration* peu spécifique, et commune aussi à d'autres maladies destructives.

Ainsi Matsamura et Hrischfeld trouvent une réaction de Bordet-Wassermann positive dans les cancers

avancés. L. Bertrand constate, que le B. W. positif existe presque toujours dans le cancer, mais la réaction est plus forte avec l'extrait cancéreux. Hirschfeld reçoit avec la réaction de fixation du complément à l'aide des extraits cancéreux, 46,3 % de réactions positives avec le sérum de cancéreux, 67,1 % avec le sérum gravidique, et un grand nombre en cas de tuberculose.

Au point de vue pratique ces procédés sont très tardifs et en outre très peu spécifiques et, si on augmente leur spécificité, ils deviennent trop peu sensibles.

1) *Recherche de l'anticorps :*

a) avec un antigène spécifique.

Avant de commencer l'étude des méthodes de ce groupe, disons tout de suite, que l'antigène spécifique est en quelque sorte une illusion. Il est très difficile, sinon impossible, d'individualiser le tissu tumoral pur. Il est toujours plus ou moins mélangé à du tissu de nécrose ou aux tissus sains environnants, selon qu'on prend le milieu ou la périphérie de la tumeur.

Les méthodes les plus anciennes sont celles de Simon et Thomas (1908) qui utilisent l'extrait phéniqué. Ravenna, Salomon et Ranzi, Sisto et Jona, Weinberg et Mello, Livierato, Martens, Kulman, V. Bergmann, Keutke, se servent de l'extrait aqueux. Von Dungern, dans la première phase de ses expériences utilise les extraits alcooliques, et acétoniques, Hirschfeld et Halber les extraits alcooliques sensibilisés par la cholestérine, Peretz et Newler les urines cancéreuses.

La réaction la plus étudiée est celle de *Hirschfeld et Halber*. Mais Sievers (1933) ne confirme pas les bons

résultats des auteurs, car il trouve la réaction positive dans 47,2 % de cancéreux; dans 100 % de syphilitiques ayant une réaction de B.W. positive, et dans 11,6 % chez les autres malades. De même Floksztrumpf et Kolo-dziejski, Eisler et Jacobsohn, von Gutfeld, Munter, Lipkin, etc, et, tout récemment, Zacho, et Zacho et Poulsen (1936) publient des résultats tout à fait défavorables à cette réaction. Les derniers examinent 766 cas, dont 204 cancéreux et obtiennent en cas de cancer 17,5 % et dans les cas de contrôle 9 % de réactions positives. Ils démontrent l'absence d'immunisation de l'organisme contre les extraits cancéreux ou embryonnaires, car ils réalisent la fixation du complément avec les extraits des organes des individus normaux et obtiennent des réponses positives aussi bien avec le sérum normal qu'avec le sérum cancéreux.

Seuls, Saphir et Hirschber (1933) donnent des résultats meilleurs : 77,7 % de réactions positives chez les cancéreux et seulement 1,5 % dans les autres cas. Ils pensent qu'il s'agit d'une réaction physico-chimique par influence de l'antigène sur les globulines du sérum.

b) avec un antigène non spécifique.

Von Dungern (1912) emploie l'extrait acétonique de globules rouges de paralytiques généraux. Pour éliminer les sérums syphilitiques, il additionne du carbonate de soude. Cette méthode a donné entre les mains de son auteur des résultats remarquables (de 88 cancéreux, 77 présentent une R+). Son élève, Hara, remplace les extraits des globules rouges par une solution de maltose ou de phénol-phtaléïne et n'obtient pas plus de 9 % d'erreurs.

Yomanouchi et Lytschkowsky emploient comme antigène une émulsion de *Micrococcus Néoformans* de Doyen (144 cancéreux = 137 R+). Green obtient des résultats analogues avec une simple émulsion de staphylo- et strepto-coques.

M.-J. Montpellier (1933) aurait 100 % de résultats exacts avec une technique imitée sur la réaction de B. W.

Eisler et Jacobsohn fixent le complément avec la cholestérine.

R. Zdrasil de Brno (1936) préconise la fixation du complément avec un extrait alcoolique, délipoidé de la bile de bœuf. Il constate dans les cas positifs seulement un retard de l'hémolyse. Sur 400 cas examinés, il n'aurait pas plus de 10 % d'erreurs.

Enfin, *J. Barral* (1936) réalise la déviation du complément à l'insuline, produit préparé par lui, en traitant l'insuline par le formol et la chaleur. L'insuline perd ainsi ses propriétés hypoglycémiantes, mais acquiert des propriétés antigéniques. La réaction est surtout positive dans les cancers digestifs. Roussy pense que cette réaction est liée aux troubles métaboliques, consécutifs aux lésions du tube digestif.

2) Recherche de l'antigène :

Peretz et Newler (1934) entreprennent cette recherche en immunisant le cobaye avec les extraits tumoraux. Ils réalisent ensuite la réaction de fixation du complément, se servant du sérum de ces animaux comme anticorps et cherchant l'antigène dans le sang des cancéreux. Selon del Rio Hortega, les résultats sont médiocres. On obtient de meilleurs résultats en utilisant l'urine cancéreuse comme antigène.

B) MÉTHODES RECHERCHANT LA LABILITÉ DU SÉRUM

1) Réactions de floculation, de précipitation et d'opacification.

Cette rubrique contient le plus grand nombre de méthodes proposées. Elles sont pour la plupart établies empiriquement, et sont provoquées par la sensibilité extrême des albumines et lipoïdes du sérum cancéreux, vis-à-vis de différents facteurs chimiques.

a) avec un antigène spécifique.

Engel, von Leyden, Stammer, Izar, Blumenthal, Freund et Kammer, Landau provoquent la floculation du sérum avec les extraits aqueux, alcooliques ou étherés.

Shaw-Mackenzie élimine le trouble dû à l'existence d'une lipase, ce qui constitue une cause d'erreurs et flocule le sérum par un extrait alcoolique, étheré ou chloroformé, additionné d'une solution d'hydro-chlorure de choline à 1 %. Sur 261 cancéreux, il obtient 248 réactions positives.

Fry emploie l'extrait alcoolique de tumeurs du sein, cholestérinisé et stérilisé. Le sérum est inactivé avant la réaction par un chauffage à 55° C. pendant 30 minutes. *Piotrowski* trouve avec cette réaction 81 % de résultats positifs, en cas de cancer. *Bing* lui attribue une valeur d'orientation, comme d'ailleurs aux réaction de *Vernes*, de *Kahn* et de *Botelho*.

Lehman-Facius précipitent avec l'acétone, les lipoïdes tumoraux, solubles dans la benzine et obtiennent une fraction phosphatée, qui posséderait une spécificité plus grande que l'extrait total, ce qui n'est d'ailleurs pas l'avis

de Morelli (1934). Ensuite, au lieu du sérum total ces auteurs utilisent seulement l'euglobuline. Nakagawa trouve avec cette réaction, 94,5 % de réactions positives chez les cancéreux, et seulement 3,6 % chez les autres malades. Il admet donc la spécificité de cette méthode, mais Hirschfeld et Halber ne confirment pas ces résultats.

Nakagawa, Takasugi et Yoshihida (1935) modifient la réaction de Lehman-Facius. Ils utilisent à côté des extraits de carcinome humain, les extraits de sarcome. 1.111 épreuves faites avec cette réaction ont donné les résultats suivants : La réaction avec l'extrait de carcinome et de sarcôme se trouve positive dans 95 % de sarcômes, endothéliômes et de tumeurs conjonctives bénignes, dans les ulcères gastriques avec niche, dans les gastrites chroniques, l'artériosclérose, etc. La réaction est positive avec l'extrait Ca et négative avec l'extrait de sarcôme dans 95 % de carcinomes, hypernéphromes et de tumeurs épithéliales bénignes et dans certains cas d'ulcère et de gastrite chronique. Les deux réactions sont négatives chez des individus sans tumeur. Dans 25 cas de cancer du poumon, la réaction fut positive à 100 %. Pour les auteurs, leur méthode, malgré les imperfections, pourrait être utile surtout pour différencier les tumeurs conjonctives des épithéliales. Elle est sans valeur dans les affections gastriques.

Lundy se sert d'un antigène préparé avec le chlorure d'éthyle et aurait 100 % de résultats exacts dans 28 cas de cancer.

Enfin, *Aron*, de Strasbourg, a mis au point une nouvelle méthode (1937) de floculation du sérum cancéreux avec l'extrait d'urines cancéreuses. L'auteur ne donne pas de résultats en chiffres.

b) avec un antigène non spécifique.

La réaction de Bendien (1931) est basée sur la précipitation du sérum par le métavanadate de Na et l'acide acétique et sur l'examen spectroscopique du précipité, obtenu par centrifugation et réduit dans une solution de CO^3NaH . Thomsen, de Bruine et Kramme, Freeman (1931), Meyer, Fine, Makower (1932) concluent que cette méthode manque de spécificité, car elle leur a donné des résultats positifs dans la gravidité, la tuberculose, le mal de Birght, etc.

Lowe remplace, en 1932, dans la lecture quantitative, la spectroscopie par l'interférométrie. Sur un total de 1.000 cas, il aurait obtenu des résultats très favorables, concordant avec le diagnostic clinique. Hogenauer et Gröble (1935) appliquent la méthode à 116 Ca et à 143 non Ca et trouvent 103 réactions positives, pour le premier lot, mais 69 réaction positives également, dans le second. Au contraire, M. Clément (1935) donne des résultats très favorables. Costa pense que cette réaction n'a pas d'inérêt pour le diagnostic précoce du cancer, mais est plus intéressante au point de vue pronostic.

Botelho préconise depuis 15 ans bientôt la précipitation du sérum par un mélange d'acide nitrique à 1 % et d'une solution iodo-iodurée. L'indice réfractométrique du sérum doit être toujours le même, ce qui nécessite une correction. Cette réaction fut très expérimentée. Son élève Tedesco-Pollack donne les résultats suivants : 90,4 % de R+ dans le cancer et 85,5 % de réactions négatives chez les non cancéreux. Bernstein et Maislich, Carulla, Fischera et Betuzzi, donnent des chiffres analogues. Lavedan, Solecka, mais surtout Finkelsteyn, Sur-

mont, Tiprez et Druart, publient des résultats mauvais.

Bovenkamp (1933-34) réalise la précipitation du sérum avec un mélange d'acide propionique et de chromate de K.

Chevrel-Bodin, Chevrel et Cormier n'admettent pas l'aptitude de floculation spécifique dans le sérum cancéreux. Les extraits cancéreux déterminent la floculation des sérums, quand ils sont associés à une solution de NaCl à 6 %. Cette floculation ne se fait plus aux concentrations supérieures. Il en est autrement avec les hydrosols non spécifiques (extrait de cœur de bœuf, type Bordet-Roulens), surtout quand on emploie comme électrolyte l'acétate de Calcium. Sur 748 Ca, ils obtinrent avec cette méthode 81,4 % de R+; et sur 256 non Ca seulement 9,4 % de R+.

Doranyi obtient une floculation par l'alcool dilué et la chaleur.

Douris et Giquel précipitent les séro-globulines par la dilution de la solution saline.

Ibanez réalise la floculation à l'aide des extraits cholestérinisés du sang cancéreux, normal ou même animal, préparés avec l'éther du pétrole. La cholestérine semble augmenter, comme le prétend aussi Hirschfeld, la spécificité de la réaction.

Izar précipite le sérum avec l'acide ricinoléique.

Kahn obtient une floculation et opacification avec l'oléate de soude. C'est une réaction non spécifique. Une plus grande valeur semble posséder l'*albumine A. réaction de Kahn*, qui consiste à extraire 3 gouttes de sang recueillies sur papier à filtre, par une solution ammonio-sulfatique à 37 %, et les précipiter ensuite par la cha-

leur. Il met ainsi en évidence une albumine spéciale, très hydrophile, l'albumine A, qui est pour lui diminuée dans le sang des cancéreux et augmentée dans le tissu tumoral. Fregonneau, Maislich, Watschall, Loux, Fleck, Tinozzi et récemment Emiliani ont vérifié cette méthode. Sur environ 600 cas de cancer, on trouve en moyenne 72,5 % de R+, et sur 850 cas de non-cancéreux une moyenne de 19 % de réactions positives.

Lange et Heuer proposent une réaction photo-chimique de précipitation au nitrate d'argent. Sur 130 Ca, Carulla trouve 80 % de R+, et sur 68 non Ca, 59 % de R+.

Lederer utilise comme suspensoïde une solution de bleu de Berlin et comme électrolyte une solution saturée de NaCl. Il a obtenu par ce procédé, 80 % de R+ dans le cancer. Zwerg et Lauber (1933), qui ont vérifié cette méthode ne trouvent que 70 % de R+ en cas de cancer, et la considèrent comme inadaptée aux besoins de la clinique.

Lüttge et von Mertz réalisent la floculation par l'alcool. Pour Zuech (1935) cette réaction n'a pas de valeur absolue; elle est positive dans la grossesse.

Purjesz et David précipitent le sérum cancéreux par les sels ammoniacaux et l'acide acétique.

Sachs emploie la floculation avec la lécithine.

Surányi précipite le sérum avec les acides : HCl à 1 %, acide acétique à 1 % ou l'acide sulfosalicylique à 25 %. Atzerodt trouve avec cette réaction 57 % de cas positifs dans le cancer.

Vercelotti-Pavesi a créé une réaction combinée de précipitation et de coloration à l'aide du nitrochloraldéhyde en solution glycérinée.

Verne applique sa méthode aussi au cancer et se sert de l'acétate de cuivre. Roussy publie avec elle les résultats suivants : Sur 52 Ca = 42 R+ et 10 R—; sur 22 non Ca = 7 R+ et 15 R—. F. Jacq dans sa thèse sur la réaction de séroflocculation de Verne (1934) trouve seulement 8 % d'erreurs chez les cancéreux, mais 58 % chez les non cancéreux.

Weiss met au point une « épreuve de coagulo-flocculation », avec un extrait cholestérinisé de cœur de bœuf. Sur 179 Ca, 79 % de R+; dans 115 tumeurs bénignes l'épreuve fut négative; chez 154 malades non Ca, il n'y avait que 2 % de R+. En 1934, Weiss perfectionne sa méthode et obtient 89 % de positivité dans le cancer. Mais Kilduffe (1933) ne se montre pas partisan de cette méthode de diagnostic.

Wigand provoque la flocculation avec une solution de tannin, la phénolfuchsine servant d'indicateur. Surányi trouve avec cette méthode 84,6 % de R+ chez les Ca et seulement 12,5 de R+ chez les autres, tandis que Carulla tout en restant d'accord sur le premier chiffre, trouve 76,4 % de R+ chez les malades non cancéreux.

Yanabashi et Kumgai flocculent le sérum cancéreux par le froid (-16°). Cependant Pelczar et Bielszabski (1933) ne confirment pas les données des auteurs.

2. Réactions de gélification.

La réaction de Kopaczewski ou de lactogélification. C'est une réaction récente. On ajoute à 1cc. de sérum 0 cc. 2 d'acide lactique pur, on mélange et au bout d'un certain temps (1 h. à 36 h.), on constate la gélification du

mélange. Si cette gélification se fait avant 8 h. on peut la considérer comme « indice de néoformation ». Cette réaction est due pour son auteur à l'abaissement de la tension superficielle et à l'accumulation des colloïdes hydrophobes dans le sérum cancéreux. Elle est positive aussi dans la syphilis et chez les hépatiques, et n'est que d'un emploi limité.

Guy (1935) étudie cette réaction et trouve que le temps de la lactogélification est très variable chez les cancéreux, de même que chez les individus normaux. Policheti (1935) obtient 84 % des R+ chez les Ca, mais un chiffre de positivité également élevé chez des non cancéreux. Gillier (1935) trouve « l'indice de néoformation » dans la lèpre, la syphilis, la tuberculose, le chancre mou, etc. . . Mais Cappon (1935) obtient des résultats de nature à confirmer les données de Kopaczewski. Sur 110 Ca, il trouve 85,4 % R+; Sur 60 malades non Ca = 7,7 % R+; et sur 50 individus normaux aucune réaction positive. Mais il ne semble pas qu'on puisse être aussi optimiste.

3. Réactions de coagulation.

La réaction de Weltmann consiste à suivre la coagulation du sérum sous l'influence de la chaleur (100°), en présence de concentrations croissantes de chlorure de calcium. La « bande de coagulation » dépend de la concentration à laquelle la coagulation commence. La coagulation des sérums normaux commence entre 0,50-0,60 ‰ de CaCl₂. Dans le cancer, elle commence à 0,30-1 ‰. Mais Ypsilanti et Kysiakis (1934, cités par del Rio Hortega) trouvent dans le cancer et les myomes utérines

une bande normale, une diminution dans les annexites et une augmentation dans la tuberculose. Carrière, Martin et Driessens (1935) trouvent une diminution de la bande de coagulation chez plus de 75 % de cancéreux examinés (43 cas). Pour R. Teufl (1935) le phénomène de Weltmann résulte des processus humoraux regressifs, nécrobiotiques ou des complications infectieuses, et n'est pas spécifique.

Purjesz (1936) trouve une augmentation du temps de coagulation du sérum cancéreux à 30° d'autant plus grande, que la tumeur de l'individu ou de l'animal dont provient le sérum est plus volumineuse. Cela tient pour l'auteur à ce que le quotient albumines : globulines est diminué dans le sérum cancéreux.

4. Méthodes hémolytiques.

Méthodes très anciennes, qui n'ont plus d'intérêt aujourd'hui. Selon Botelho elles existent dans les phases avancées de la maladie cancéreuse et au surplus ne sont pas spécifiques. Les recherches hémolytiques tâchent de démontrer ou un abaissement du pouvoir antihémolytique du sérum cancéreux ou l'existence dans ce sérum des substances hémolytiques. On les recherche en mettant des globules rouges en contact de substances hémolytiques non spécifiques, comme la saponine, les oléates et les sels biliaires, et on en observe l'influence hémolytique du sérum cancéreux additionné.

Kahn et Potthoff trouvent une frénation de l'hémolyse par l'oléate de soude, Izar par les acides gras, Luger, Weiss, Ostborn et Ehrentail par la saponine, Dietrich par la bile. Ces recherches portent sur les hétero et isolysi-

nes. *Kelling* recherche l'action lytique sur les globules rouges des poules et trouve une augmentation des hétérolysines, ce qui n'est pas confirmé par *Weinberg* et *Mello*. *Crile* trouve les autolysines dans 82 % de cancers.

5. Méthodes colorimétriques.

Le principe de ces méthodes, qui ne sont pas spécifiques pour *Bing* et *Marangos*, est la coloration du sérum par l'addition d'un colorant et sa détermination quantitative par la colorimétrie. Le sérum peut aussi décolorer les colorants ou colorer des combinaisons non colorées. Mais il est difficile de tirer des conclusions de ces procédés, car ils sont très complexes. Selon *R. Kellers* (cité par *Bing*) le pH, l'état colloïdal, la charge statique, les phénomènes d'oxydation et de réduction sont des facteurs déterminants de chacune de ces réactions. Il est difficile de dire à quel composant du sérum il faut attribuer la coloration-réaction.

La réaction de l'épiphanine très ancienne, due à *Weichhardt* (1908) et abandonnée aujourd'hui consiste dans la modification du pH du sérum neutralisé après l'addition d'un antigène, ce qui est démontré par des corps colorants comme la phenolphtaléine.

La réaction de tyrosinase de Kotzareff et Weyl, qui donnerait 100 % de réponses exactes à ses auteurs est réalisée par la formation dans le sérum cancéreux, riche en amino-acides de désintégration, d'un complexe tyrosinase-paracrésol d'une coloration rose-brique.

La réaction de Thomas et Binetti consiste en la décoloration du bleu de méthylène par les sérums cancéreux

et normaux en présence des extraits cancéreux. Les sérums cancéreux décolorent le plus rapidement. Mais Mondain, Douris et Beck concluent, que la décoloration n'est pas due au sérum, mais aux germes apportés par l'extrait cancéreux et que celui-ci ne possède aucune propriété réductrice.

Par contre *Lesthie J. Harris* (cité par Bing et Marangos) a trouvé récemment des substances très réductrices dans le tissu cancéreux, qu'il appela « réduzities ».

Brossa, Bozzolo, Lambardi emploient le rouge congo

Sehrt a mis récemment au point une technique, qui consiste à découvrir :

1°) une hyperformation du bleu-indophénol chez les cancéreux et 2°) un plus faible brunissement dans un temps déterminé d'un mélange de sang veineux avec une solution N/10 d'HCl. Les deux procédés combinés, qui sont liés à la teneur d'hémoglobine dans le sang, donnent 93 % de positivité dans le cancer selon leur auteur. Ils semblent aussi démontrer la prédisposition au cancer. Avec sa méthode améliorée (séparation des graisses et abaissement de la glycémie par une injection préalable d'insuline) l'auteur prétend obtenir 100 % de résultats exacts. *Michaelis* (cité par del Rio Hortega) trouve avec cette méthode 31 R+ sur 32 cancéreux.

Lehman-Facius et Witting (1934) découvrent une teinte bleue après addition du sérum cancéreux chauffé et alcoolisé, d'une solution alcoolique de ninhydrine à 1 %. Pour ces auteurs on obtient 70 % de R+ dans le cancer et 90° R— dans le non cancer.

La réaction de Roffo consiste à ajouter au sérum une solution du rouge neutre qui donne une coloration rouge avec le sérum cancéreux et jaune avec le sérum de non cancéreux. Cette réaction fort simple fut très expérimentée, au point que Gandolfo put donner en 1932 une statistique portant sur 11.000 cas, dont 4.282 Ca, rassemblés par 19 auteurs. Les résultats les plus favorables sont données par Roffo lui-même (83 % R+ dans le Ca et 0 dans non Ca), les moins favorables par Hilarowicz (30 % + dans le cancer et 77 % + dans le non Ca). Plus récemment Althausen et Nosalewitch de Kharkoff (1935) trouvent 51 % de R+ chez 350 Ca et 28 % de R+ chez 150 non Ca et constatent que la réaction est incontestante et non spécifique, ce qui semble correspondre à la vérité.

6) *Méthodes physico-chimiques.*

Ces méthodes étudient sous l'angle physico-chimique les modifications du sérum, que l'on pourrait mettre en évidence en cas de cancer. La plus ancienne, en même temps que la mieux connue est la réaction *de la meiostagmine d'Ascoli et Izar*, qui mesure, à l'aide d'un stalagmomètre l'abaissement de la tension superficielle d'un sérum cancéreux, additionné d'un antigène spécifique ou non. Méthode peu sensible et non spécifique.

Eötvös mesure la tension superficielle par des méthodes optiques.

Roffo et Corrêa trouvent aussi une diminution de la tension superficielle et une augmentation de la viscosité.

La réaction de la Prostatix de Fischer, qui appelle ainsi l'équilibre existant entre la sérine et la globuline.

La globuline protège la sérine, mais ce pouvoir protecteur diminue ou n'existe pas dans l'hémoglobinurie paroxysmique, la cachexie et le cancer. On le met en évidence par la coagulabilité plus ou moins grande de la sérine.

La réaction de Kottman consiste en une réduction plus faible des combinaisons protéïno-argentiques ou protéïno-ferriques par le sérum cancéreux, sous l'influence de la lumière.

Waterman mesure la résistance électrique du sérum cancéreux, qui varierait avec sa malignité.

La capacité électrique du sérum cancéreux est augmentée pour *Fricke et Morse* (Bing).

Kotzareff et Weyl pratiquent l'électrophorèse du sérum cancéreux et trouvent un précipité plus abondant à l'électrode positive, que normalement.

Dannemeyer, Schubert et Treplin (1932) découvrent des modifications des lipoïdes sanguins en particulier de la lécithine et qui se manifestent par un changement de la charge électrique dans le sang. Cette méthode est très sensible pour découvrir les modifications très petites des lipoïdes, mais qui n'appartiennent pas exclusivement au cancer. Bien que les auteurs donnent 95 % de R+ dans le cancer, *Holiday et Smith* (1935) publient des résultats peu probants.

C. RÉACTIONS DE FERMENTATION.

1) *Réaction basée sur le pouvoir anti ferment du sérum cancéreux.*

Augmentation du pouvoir antitryptique.

Le sérum normal possède la propriété d'empêcher la digestion des substances albuminoïdes par la trypsine.

Ce pouvoir antitryptique est nettement augmenté dans le cancer pour Brieger, Marcus (1908) et Stevenin (1911). Mais il est également augmenté dans la pneumonie, la leucémie, la tuberculose, les suppurations banales et aussi au cours de la grossesse. Surmont, Druart, Tiprez trouvent pour 124 cancéreux une augmentation du pouvoir antitryptique dans 63,7 % et pour 802 non cancéreux dans 43,7 %.

La réaction de Pfeiffer consiste à mettre en évidence le pouvoir désintégrant du sérum cancéreux vis-à-vis du glycytryptophan et Schäffer reçoit des résultats suivants avec cette méthode : Dans 37 Ca, pouvoir très augmenté dans 62,1 % ; faiblement augmenté dans 24,3 % ; non augmenté dans 13,5 %.

2) Méthodes basées sur l'existence des ferments protéolytiques spéciaux.

Réaction d'Abderhalden. Abderhalden trouve dans le cancer ses ferments de défense. Le tissu cancéreux apporte dans la circulation des albumines hétérogènes, qui pour être digérées ont besoin des ferments spéciaux. Ce sont les ferments de défense, car grâce à eux, l'organisme se défend contre l'action nuisible de ces substances. Leur désagrégation produit la formation des polypeptides et acides aminés dialysables. On met donc en contact le sérum suspect avec un extrait bouilli de cancer, et si le sérum est cancéreux on peut découvrir après dialyse, à l'aide de la réaction de biuret ou à la ninhydrine, les peptones formées. Abderhalden a lui-même proposé encore la polarimétrie pour mesurer la formation des peptones. Hirsch a proposé l'interferométrie, Pregl, de

Crinis la réfractométrie. Bing et Marangos considèrent, que la mesure de l'azote résiduel proposée par Volkmann est la méthode la plus précise et fidèle.

La réaction d'Adberhalden par dialyse fut essayée à Nancy par Simon et Caussade en 1914-1920 (sur 10 Ca, ils trouvent 3 R+; 5 R+—; 2 R—. Sur 13 non Ca, 2 R+; 3 R+—; 8 R—) et Spillmann et Benech (sur 37 Ca, 32 R+ et sur 65 non Ca 6 R—). La méthode interférométrique fut essayé par Lendel, Schmidt et Otto, Tinozzi avec des résultats très médiocres (en moyenne 60 % dans le cancer et 45 % R+ chez les non cancéreux). Récemment Sanchez (1933) a obtenu sur 131 Ca, 107 réponses positives, et sur 97 non Ca seulement 16 R+. Rasmusen (1934) obtient 81 % des réponses exactes dans 40 cas.

Kyasuko Komiya suppose l'existence dans le sérum cancéreux d'une carcinolysine spécifique possédant un pouvoir d'adsorption électif vis-à-vis des extraits lipoïdiques spéciaux.

Fichera décèle dans l'exsudat péritonéal des animaux ayant reçu des greffes cancéreuses dans le péritoine, une substance oncolitique, ayant même des propriétés thérapeutiques. Michon dans sa thèse faite au laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Nancy, cite quelques observations favorables.

3) Réactions basées sur l'absence des carcinolysines dans le sérum cancéreux.

Freund et Kaminer ont observé à Vienne en 1910 le phénomène suivant : Une émulsion de cellules cancéreuses, mise en contact avec un sérum normal, est lysée, tandis que les mêmes cellules ne sont pas lysées en pré-

sence d'un sérum cancéreux. Ce phénomène fut ensuite constaté par plusieurs auteurs de telle sorte, que sa réalité ne semble plus présenter de doute aujourd'hui. Il s'explique pour ces auteurs par l'existence des substances lytiques dans le sérum normal et des substances protectrices vis-à-vis la cellule cancéreuse, dans le sérum cancéreux. Stern et Wilhelm pensent que la substance protectrice se fixe aux cellules par absorption. Ces cellules se révèlent alors plus virulentes au moment de la greffe.

Ces substances lytiques et protectrices, qui se neutralisent in vitro sont chimiquement des acides gras dicarboxyliques d'un poids moléculaire élevé. La substance protectrice se distingue de la substance lytique par sa labilité et son manque de saturation. Les effets biologiques opposés sont dûs à des différences d'isomérisie. Les acides dicarboxyliques, qui ont le type de l'acide maléique ($\text{COOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$) ont un pouvoir protecteur. Les acides gras du type paramaléique possédant un nombre impair de groupes Cl H_4 sont doués d'un pouvoir lytique. Chistiani (1935) analyse cet acide gras cancéreux et arrive à le décomposer en deux fractions, dont une acide et inactive et une autre neutre, de consistance pâteuse, qui est un éther de cholestérol et est aussi protectrice, que le produit initial. Ce pouvoir est détruit par un séjour de 8-10 jours dans un alcali. Le radium peut changer l'acide protecteur en acide dissolvant. Ces acides sont élaborés dans l'intestin par le colibacille. Le colibacille normal, élaborant la substance lytique peut se transformer en coli-cancéreux, qui n'élabore que la substance protectrice. Les hydrates de carbone et les graisses ont une influence favorable sur la formation de ces substan-

ces protectrices vis-à-vis du carcinome et les peptones vis-à-vis du sarcome.

Jowanowitsch, Lustig et Kellner montrent que les souris greffées et nourries avec des hydrates de carbone présentent dans 100 % des cancers, tandis que les témoins seulement dans 50 %. De ces considérations, Freund tire des conclusions de trois ordres : 1° l'apparition du cancer est conditionnée par l'existence des troubles intestinaux. Ces troubles eux-mêmes, qui créent une prédisposition au cancer, sont provoqués par une alimentation défectueuse, unilatérale. 2° Donc un régime spécial peut arrêter l'évolution du cancer. 3° Un diagnostic précoce est possible en recherchant l'action protectrice du sérum vis-à-vis des cellules cancéreuses — c'est ce qu'on peut facilement constater à l'aide d'un microscope. Le sérum cancéreux peut en outre flocculer avec ces acides gras cancéreux. On peut aussi doser la glycémie sanguine en cas de carcinome et la polypeptidémie en cas de sarcome. On doit encore rechercher les coli-cancéreux, qui seuls, sont acido-résistants (en culture). Une cutiréaction avec ces acides peut aussi être pratiquée. Toutes ces recherches doivent selon ces auteurs converger pour donner un diagnostic clinique solide. De tout ceci retenons un fait, que le sérum cancéreux ne possède pas in vitro de pouvoir lytique vis-à-vis la cellule cancéreuse. Ce manque de réaction de défense est en contradiction avec les principes admis pour les maladies infectieuses. Mais Hirschfeld rappelle que dans certaines maladies comme la polyomyélite et la la diphtérie, les anticorps diminuent en comparaison avec les individus sains, étant en réalité en état d'infection latente. Dans l'impossibilité de former des anticorps, le porteur de germes deviendrait malade.

Nous voudrions attirer aussi l'attention sur une réaction clinique bien connue, la réaction d'extinction de Schultz-Charlton dans la scarlatine. L'extinction de l'érythème scarlatineux se fait seulement avec le sérum des individus normaux ou guéris et non avec le sérum de scarlatineux. On ne pourrait pas nier la parentée qui existe entre ce phénomène et le phénomène de Freund-Kaminer. Faut-il admettre une spécificité biologique d'un ordre différent ? Lehmann-Facius ont montré que même les sérums cancéreux non lytiques, contiennent la cytolysine, mais inhibée dans son action. Les cellules traitées par un tel sérum se montrent sensibilisées, comme le démontre le complément ajouté. Hirschfeld se demande sur quoi repose ce dernier phénomène ; sur une sensibilisation moindre ou une action anticomplémentaire. Les expériences de Freund-Kaminer nous autorisent à pencher plutôt vers cette deuxième hypothèse d'action anticomplémentaire exercée par la substance protectrice.

Ce pouvoir cytolitique peut aussi varier avec les organes ; ainsi la tumeur elle-même a le maximum de pouvoir protégeant tandis que le maximum du pouvoir lytique possède le thymus. Le tissu cicatriciel et les zones irritées (tabac) ne possèdent pas de pouvoir lytique. C'est pour Freund (1913) un signe de prédisposition locale.

Nether et Orator ont constaté que beaucoup de non cancéreux ayant dépassé l'âge de 45 ans voient leur pouvoir cytolitique diminuer ou disparaître.

Parmi les vérifications récentes de la méthode Freund-Kaminer, citons Benda et Kretz (1936) qui sur 440 cas trouvent 81 % de réponses exactes. Le procédé de mensuration directe de cellules, peu commode, fut rem-

placé par Knipfer par la réfractométrie. Piccaluga se sert de l'interferrométrie. R. Wilhelm et Kurt Stern de Vienne mesurent les lipoïdes libérées par le procédé de Roffo, de coloration au rouge neutre, ce qui est pour Bing une complication inutile. Enfin Neuberg mesure la lyse par l'augmentation de l'azote résiduel. Tous ces auteurs confirment le phénomène de Freund-Kaminer.

Tout récemment Klein (1934) a proposé un perfectionnement de la méthode primitive de Freund-Kaminer. Il se sert de cellules cancéreuses de souris au lieu d'humaines. Pour les compter il emploie des méthodes microphotographiques. En cas de cancer, il constate, non seulement le manque de lyse, mais encore une augmentation du nombre des cellules. Dans les cancroïdes de la peau, il trouve une augmentation du pouvoir lytique, qui ne disparaît, que lorsque la tumeur a gagné la profondeur. Le sang des opérés retrouve le pouvoir lytique, qui disparaît à nouveau en cas de récurrence. Ces faits sont pour Meyer difficilement conciliables avec la théorie de la prédisposition. Toute une série de facteurs *empêchants*, comme les fortes hémorragies, l'irradiation par rayons X, l'intoxication par la morphine ou les barbituriques etc., limitent l'emploi de la réaction. L'auteur a fait autour d'elle une grande publicité et les résultats publiés sont ou très bons ou franchement mauvais. Il est donc difficile de se prononcer sur sa valeur exacte. Des résultats favorables avec les pourcentages de positivité de 92,2 à 100 sont donnés par Hummel, Simon, Trimborn, Kretz, Wintz, Dietrich, Volhardt, Sauerbruck, Nonnenbruch, Lexer et König. Barthels, Kirschner, Stör et récemment Simon Lönne et surtout Nasemann (1937), qui donne une

moyenne de 44 % de réponses exactes, lui sont défavorables.

Fuchs (1932) perfectionne à l'aide de très précises méthodes microchimiques le procédé de *Neuberg*. Il met en contact la fibrine cancéreuse lavée à laquelle seraient attachées les substances actives, avec un sérum cancéreux et constate que l'azote résiduel ne varie pas, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de lyse. Le même substratum mis en contact avec un sérum non cancéreux provoque une augmentation de l'azote résiduel. *Fuchs* est arrivé à mesurer à l'aide des procédés microchimiques très sensibles, des variations du degré de 1/100 à 1/1000 de mgr. Dans la suite, *Fuchs* a remplacé la fibrine par un substratum obtenu par la précipitation répétée du sérum avec l'acide trichloracétique. Il fabrique aussi un substratum normal de contrôle en précipitant le sérum normal. Pour sa réaction il prend 3 tubes : un tube de contrôle, un deuxième contenant le sérum à examiner et le substratum cancéreux et un troisième contenant le même sérum et le substratum normal. Un des tubes 2 ou 3 où l'azote résiduel ne varie pas montre la nature du sérum. *Fuchs* affirme qu'on peut aussi par ce procédé diagnostiquer les autres maladies comme la tuberculose, la syphilis etc., en différenciant pour cela des substratums correspondants. Il arrive parfois que l'azote résiduel diminue. Cela est pour *Fuchs* une expression d'immunité — car des complexes antigène-anticorps formés possèdent une haute structure moléculaire et échappent à la mesure de l'azote résiduel.

Ces anticorps ont un pouvoir protecteur vis-à-vis le substratum-antigène contenu dans le sérum cancéreux, en se fixant à lui et empêchant sa lyse. *Fuchs* établit donc

à l'exemple des groupes sanguins, des groupes pathologiques à l'intérieur desquels sérum et fibrine ne se lysent pas, tandis que le pouvoir lytique existe entre les sérums et fibrines hétérogènes. Cela s'explique assez difficilement du point de vue immunologique pour Hirschfeld. Mais, au point de vue pratique, tous les auteurs, qui ont essayé la méthode sont unanimes à dire, qu'elle donne un pourcentage très élevé de réponses cliniquement exactes. Falkenhausen, Devrient, Kowarczyk et Bing vérifient jusqu'à 1934 la méthode et trouvent sur 5.000 cas examinés 92 à 94 % de réponses exactes. Les erreurs sont dues surtout aux cancers du larynx et de l'œsophage, qui réagissent peu. Hirschfeld, lui-même, lui accorde une grande valeur clinique.

Salomon (1933) rappelle que dès 1907 il a utilisé la recherche de l'azote résiduel dans les mélanges de sérum et de suc carcinomateux et a constaté les mêmes résultats que *Fuchs*. *Caspary* (1934) réalise la décalcification du sérum par le citrate de Na à 15 % et obtient de meilleurs résultats. *Jedlicka* et *Weichherz*, *Kafka*, *Cizek*, *Kuklova*, *Sturova* et *Haviar* (1934) trouvent aussi la réaction exacte dans plus de 90 %. Ces derniers attirent l'attention sur la positivité de la réaction en cas d'ulcus gastrique ou duodénal (92 %), ainsi que dans les néphrites (57 %). Elle est négative chez les normaux. *Benedict* se sert des méthodes titrimétriques de *Linderstrom-Lang*. *Chrometzka* et *Gottliebe* introduisent l'ultrafiltration du sérum, ce qui intensifie la réaction. *Kafka* (1935) vérifie de nouveau la réaction avec les modifications de *Caspari* et *Chrometzka-Gottliebe* et trouve 92,2 % R+ dans le cancer. *Brandt* (1936) donne les mêmes résultats.

Cizek (1935) veut remédier à l'emploi des appareils coûteux dans la réaction de Fuchs en mesurant l'intensité de la protéolyse par un procédé détourné. Le colibacille, incapable d'attaquer l'albumine, décompose les peptones renfermant des composés du tryptophane, en produisant de l'indol. Le principe de Cizek est donc de mettre une fibrine riche en tryptophane en présence du sérum, et lorsque le sérum est lytique le colibacille ajouté produit de l'indol, que l'on détermine par la méthode d'Erlich. Il obtient ainsi 90 % de positivité chez les cancéreux et 93,7 % de négativité chez les non cancéreux.

Del Rio Hortega rapporteur au Congrès de Bruxelles (1936) pense que cette réaction offre de très grandes possibilités pour le diagnostic du cancer, sauf celui du tube digestif. La courte revue de littérature nous amène à la même opinion.

II

DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES

A. RECHERCHES SUR LA COAGULATION DU SANG.

E. Rud (1927) constate une grande diminution du temps de coagulation chez les cancéreux (2 minutes en moyenne).

Mlle Mendeleef (1935) propose une méthode suivante pour le diagnostic du cancer. En général l'extrait tissulaire accélère la coagulation du sang. A l'état pathologique on peut voir une hypo ou une hypercoagulabilité.

L'extrait de globules rouges de cobayes cancéreux accélère la coagulabilité du sang cancéreux et leurs leucocytes la ralentissent. Chez l'individu normal ou non cancéreux un phénomène inverse a lieu : les globules rouges ralentissent, les leucocytes accélèrent la coagulation. Mais ce procédé ne peut pas servir de base au diagnostic du cancer, selon Mlle Salamon (1936), qui l'a vérifié chez 24 cancéreux, avec 5 réactions positives.

Links étudie le rôle du facteur temps sur la concentration des électrolytes. Il constate en particulier, des variations du taux du calcium et du magnésium dans les phases successives de la coagulation. Il compare les chiffres obtenus par la mesure microchimique de ces éléments avec le nombre des hématies et le taux de l'hémoglobine de l'individu, dans une formule empirique et obtient un chiffre, qui indique une réaction positive lorsqu'il est supérieur à 100. L'auteur signale 95 % de R+ dans le cancer. Schönbauer, Weber et Schule ainsi que Bing lui accordent une grande valeur et publient des résultats favorables. Au contraire Epstein (1935) pense que cette réaction n'est qu'un indice de l'anémie.

B. SÉDIMENTATION SANGUINE.

On a voulu tirer des renseignements pour le diagnostic du temps de sédimentation des globules rouges.

Ainsi *H. Reichel* (1936) le trouve augmenté dans 90 % des cancers, *Kissler* seulement dans 47 %.

Biernacki, *Hirschfeld*, *Farrheus*, *Sachs* et *Cettingen* trouvent une accélération de la sédimentation globulaire.

Nicol (1935) lui accorde une valeur pronostique,

l'élévation du temps de sédimentation étant de mauvais augure.

Sterling-Okuniewski (1934) au contraire considèrent que cet examen ne peut fournir aucun renseignement valable.

C. HÉMOCULTURE.

Von Brehmer prétend que le cancer est provoqué par un microorganisme, le « *Siphonospora polymorpha* » sous condition d'un pH supérieur à 7.50. Sa méthode de diagnostic comporte donc d'une part la mesure du pH, et d'autre part la recherche du « *Siphonospora* ». Mais *Druckrey* (1936) n'est pas de cet avis. Les « *Siphonospora* » sont pour lui des impuretés, car on ne peut pas inoculer de cancer avec eux. *Dieckmann* et *Mehr* (1935) concluent aussi que cette méthode est sans valeur.

D. MÉTHODES HÉMOCLASIQUES.

Citelli-Piazza injectent dans les veines du malade un extrait aqueux de tumeur, pour constater en cas de cancer un choc hémoclasique.

Bossa, *Matusovsky*, *Paolo* et *E. Gay* (1932) vérifient cette méthode et obtiennent de 47 à 81 % de positivité dans le cancer. Nous croyons qu'on ne devrait pas se servir d'un tel procédé, car ignorant l'étiologie du cancer, on risque de contaminer des individus indemnes.

G. Boiovitch (1936) provoque chez 60 malades cancéreux un choc anaphylactique léger par l'injection d'un lysat de tissu cancéreux et le décèle par l'examen du

sang. Ce choc est pour l'auteur une expression de l'allergie existante dans l'organisme cancéreux. Nous ne pouvons que répéter pour cette réaction, qui d'ailleurs n'est pas spécifique, ce que nous avons écrit pour celle de Citelli- Piazza.

Pfeiffer et Finsterer sensibilisent le cobaye avec du sérum cancéreux, ils injectent ensuite le sérum à examiner à l'animal ainsi sensibilisé et si le sérum est cancéreux, ils obtiennent un choc. Mais Donati et Ranzi ont obtenu le même phénomène avec le sérum de non cancéreux.

E. EXAMEN DES URINES.

Depuis longtemps on a constaté la toxicité plus grande des urines cancéreuses. En particulier :

Servante et Baran (1935) trouvent une augmentation des phénols dans l'urine des cancéreux.

Pour Truhaut et Sannié (1933) le pouvoir mercuro-réducteur des urines est augmenté chez les cancéreux avancés.

Chrometzka et Gottliebe pratiquent la réaction de Fuchs dans l'urine.

La réaction de « urohémochrome » de Davis consiste sur une coloration spontanée de l'extrait éthéré d'urine, acidifié et porté à l'ébullition. Une coloration rouge apparaît dans les urines cancéreuses et jaune dans les non cancéreuses. Ragosa, Solkwer et Ongania obtiennent des résultats très favorables avec cette méthode, Tinozzi de moins favorables et Mondano (1935) condamne complètement cette réaction.

Fuchs et Luitz appliquent la méthode de *Thomas et Binetti* pour l'analyse des urines. (Décoloration du bleu de méthylène par l'urine filtrée).

La réaction de *Zondek-Aschheim* est applicable selon *Bing* pour le diagnostic des chorio-épithéliomes. *Marcel Monnier* (1937) l'utilise pour le diagnostic des tumeurs cérébrales, surtout proches de l'hypophyse. Sur 20 cas il obtient 9 réactions positives.

Cullagh et Cuyller (1937) diagnostiquent avec la réaction de *Friedmann*, dérivée de la première, les chorio-épithéliomes malins, les tératomes et les tumeurs hypophysaires.

Enfin la dernière venue dans cette catégorie est la réaction de *Max Aron* de Strasbourg (1934). *Aron* injecte pendant quelques jours aux lapins d'un poids au moins égal à 1.500 gr. le précipité alcoolique de deux litres d'urine du malade suspect. Deux ou trois jours après la dernière injection il enlève les surrénales de l'animal traité. En cas de cancer il constate par un examen microscopique des modifications de la zone fasciculée du cortex surrénal. Les spöngiocytes au lieu d'être clairs comme d'habitude apparaissent fortement colorés, à cause de l'absence des vacuoles graisseuses. Pour éviter les causes d'erreur (1935), résultant de la teneur différente en lipides des surrénales, il est préférable de pratiquer une biopsie sur la surrénale gauche avant les injections pour avoir un moyen de comparaison. A part la réaction surrénale, *Aron* trouve encore une réaction ovarienne analogue à la réaction de *Zondek-Aschheim*, mais cette réaction n'a pas la spécialité de la réaction surrénale, car l'auteur la retrouve dans 15 % en dehors du cancer. Par

ce procédé, il obtient 85,5 % de R+ dans le Ca et 89,3 % de R— dans le non Ca. Mais les données d'Aron ne sont pas confirmées. Oberling et Roussy, Oberlin et Guérin (1934) après des recherches approfondies portant sur 70 cas, concluent à un manque complet de spécificité de cette réaction, car elle est positive dans 50 % de cas environ, aussi bien chez des cancéreux que chez des non cancéreux. Desai et Coheur (1935), Bernabeo (1935) arrivent aux mêmes résultats. Abstraction faite de résultats, cette réaction offre des difficultés techniques incontestables.

F. MÉTHODES FONDÉES SUR DES BASES ENPIRIQUES DIVERSES.

1° *La réaction de Moppett* (1932) (citée par del Rio Hortega).

C'est une réaction d'hémotropisme. L'auteur met une suspension cellulaire en contact avec un sang à examiner et constate des mouvements migratoires des cellules, si le sang est cancéreux. Ces mouvements s'observent aussi dans le sang des rats porteurs de tumeurs. Cette réaction donnerait 60 % de réponses exactes, mais pour del Rio Hortega elle n'a pas de valeur pratique. Elle fut vérifiée par Welsh et Thomson (1936) en Australie, mais nous n'avons pas pu avoir connaissance de leurs résultats.

2° *Gurwitsch* a découvert dans le sang humain, l'existence des rayons mitogénétiques, pouvant augmenter le nombre des mitoses dans l'oignon ou dans une solution contenant des levures. Ce pouvoir mitogénétique varie fréquemment. Heinemann (1933) a constaté son absence

dans le cancer. Parfois même le sang cancéreux exerce une action inhibitrice sur la multiplication des levures mises dans son champ de rayonnement. Avec cette méthode appliquée au diagnostic du cancer l'auteur n'aurait pas plus de 1 % d'erreurs. Il nous semble étonnant que le sang cancéreux, qui pourtant possède un potentiel élevé de multiplication, démontre un déficit mitogénétique. Nous ne connaissons pas de travail confirmant ces données.

G. ASSOCIATION DES MÉTHODES.

1) *Maurice Ascoli* accouple trois réactions, qui doivent converger pour donner un diagnostic sûr :

I. *Réaction de bilirubine* : La bilirubine ajoutée à un sérum peut être extraite de ce sérum par l'éther, en cas de cancer seulement et le colore alors en jaune.

II. *Réaction d'acidimétrie* : L'acidité des extraits étherés du sérum cancéreux augmente après addition de l'acide ricinoléique dans la proportion de 2 %, et ne varie pas en cas de sérum non cancéreux.

III. *La glycolyse par les globules rouges* est la plus forte en cas de cancer. On s'en rend compte par la mesure de l'acide lactique formé.

Pour l'auteur la 1^{re} réaction aurait une valeur d'orientation et la 2^e de certitude, mais il reconnaît ensuite lui-même que cette réaction ne possède qu'un intérêt scientifique (1934). Ponzi (1934), Bettini (1935), Mangeri (1935) confirment ces résultats.

2) *Carulla* (1931) modifie et combine les trois réactions de Wigand, Lange et Bothelo. Sur 57 cancéreux, il

obtint 94 % de réactions positives et 100 % de négatives chez 51 non cancéreux.

H. CUTIRÉACTIONS.

La peau humaine peut servir de test pour les réactions d'ordre immunologique ou allergique. La réaction cutanée résulte d'une action réciproque de l'anticorps sur l'antigène, identique à la réaction sérique. (Kahn). Dans le domaine de recherches animales, on constate que la peau a un pouvoir de fixation des antigènes spécifiques de nature protéinique, 10 fois plus fort que les muscles, les nerfs, le plasma in vivo et seul le péritoine a approximativement le même pouvoir (Bing). Le seul problème que posent ces cuti-réactions c'est le choix d'un antigène. Plusieurs auteurs partant de bases différentes on tâché de le résoudre.

Abderhalden a employé le sérum des cheveux traités auparavant par l'adénocarcinome humain. Cette méthode a donné lieu à des réactions violentes.

Boyksen a employé également le sérum d'Abderhalden; il a observé au lieu d'injection une tache rouge avec hémorragie centrale. Le maximum d'intensité de la réaction correspond à la 12^e heure. Sur 21 cancers il obtint 17 R+ et sur 46 non cancéreux seulement 2 R+. *Vorschütz* donne d'aussi bons résultats, mais *Wigand* n'est pas si optimiste.

Sulger a employé des sérums préparés à partir de différentes tumeurs et n'obtint en tout que 60 % de réactions positives.

Elsberg, Neuhoef et Geist injectent sous la peau cinq gouttes d'une émulsion de globules rouges. Lorsque le sérum du sujet injecté est hémolytique, au point d'injection apparaît une tache rougeâtre qui devient bientôt hémorragique. Ils donnent 100 % de réaction positives, Warfields 32,4 %, Crida 8 % et Pinkus et Graf 0.

Mertens emploie le sérum des cancéreux irradiés qui serait pour lui riche en anticorps. La réaction positive consiste en un point violacé. Hoff obtint par cette méthode chez 26 cancéreux 23 R+. Bing n'a pas obtenu de résultats positifs avec cette méthode.

La réaction d'Aman se fait avec une émulsion de microbes spécifiques, que l'auteur trouverait toujours dans les tumeurs. Ces microbes ne peuvent pas transmettre le cancer, mais contribuent à la formation des anticorps. Dans les 24 heures apparaît au lieu d'injection un érythème diffus de la grandeur d'une paume de main avec, parfois, un léger œdème. Klukow et Hoffmann de Lodz ont appliqué la méthode avec 18 R+ chez 20 cancéreux et avec 19 R+ sur 30 non cancéreux. Weber et Schuele obtiennent 90 % de positivité dans le cancer et 56,5 % dans le non cancer. C'est donc une réaction non spécifique.

L'intradermo-réaction de Freund-Kaminer paraît donner de bons résultats. Elle se fait avec les acides gras cancéreux, qui seraient élaborés dans l'intestin du cancéreux par un colibacille spécial. On les prépare par l'extraction éthérée d'un milieu nutritif. On dissout 0 gr. 025 de cette substance à l'état cristallin dans 2 cc. d'une solution contenant 5 % de carbonate de K et 0,3 % de tricrésol. On injecte 0,1-0,2 cc. de cette solution

dans la peau du bras. Chez les cancéreux apparaît dans les 48 heures après l'injection, un nodule dur qui disparaît sans laisser la moindre trace au bout de deux semaines. De 261 cancéreux — 96, 5 % ont donné des résultats exacts et de 176 non cancéreux — 84,8 %.

La plupart des fausses réactions appartient aux porteurs d'ulcus gastrique et duodénal. Nous retrouvons donc ici le même phénomène que dans beaucoup d'autres réactions, en particulier dans la réaction de Fuchs. Cela laisse à réfléchir. Et, en effet, Priesel (cité par Kaminer) constate que très souvent, on trouve à l'examen microscopique une dégénérescence maligne des ulcères peptiques sans que cela se révèle macroscopiquement. Cette réaction fut vérifiée par Choleva et Cernele, Marangos, Denk, Orator, Mettenleiter, Peterfi, Roffo, qui tous confirment les résultats des auteurs. Nous regrettons de ne pas pouvoir la vérifier à Nancy. En effet, à plusieurs reprises nous avons demandé à M. le Professeur Freund des échantillons de ses acides gras et malgré ses promesses nous n'avons rien obtenu.

L'intradermo-réaction de Gruskin, qui a fait l'objet de notre expérimentation personnelle sera étudiée à part dans le chapitre suivant.

CONCLUSIONS

Les nombreuses « réaction du cancer », que nous venons de passer en revue sont loin de nous satisfaire.

L'accord n'est pas encore établi entre différents auteurs quant à leur signification théorique et leur valeur pratique.

Trois hypothèses s'affrontent pour les expliquer.

Les plus pessimistes pensent que les altérations humorales constatées au cours du cancers sont dues à la cachexie et aux infections secondaires : donc pas de diagnostic possible.

Une autre hypothèse diamétralement opposée à la précédente et à laquelle s'attachent les noms de Freund, Reding, Fuchs, Loiseleur, etc., soutient, que ces modifications sont antérieures à l'apparition de la tumeur et sont l'expression de l'état de prédisposition ou de précancérose : donc diagnostic biologique précoce justifié et possible.

On peut enfin penser, que les « réactions du cancer » sont une conséquence du processus cancéreux, liée à la destruction des tissus, qui accompagne les cancers, surtout les volumineux, étant dans la phase tardive de l'évolution et aussi les métastases. Nous croyons, que pour l'instant cette hypothèse peut expliquer la majorité des méthodes qu'on a proposé. Il faut donc admettre la possibilité de diagnostiquer « l'état de désintégration tissulaire » qui tout en étant très caractéristique du cancer, se rencontre néanmoins dans les autres maladies. Les réactions basées sur la « spécificité de désintégration » ne peuvent être précoces.

Au point de vue pratique, il en est de ces réactions comme du traitement de certaines maladies : Un vieil aphorisme médical dit, que lorsqu'on propose plusieurs traitements pour une maladie, c'est qu'aucun d'eux n'est efficace. Et c'est vrai. On a proposé tant de méthodes, parce que aucune n'était satisfaisante. Leur nombre augmentera donc encore probablement.

Un coup d'œil sur le tableau ci-dessous suffit pour se rendre compte de la divergence des résultats obtenus. Une seule réaction, malgré le nombre imposant des auteurs, qui l'ont vérifiée, semble donner de bons résultats : c'est la réaction de Fuchs. Encore est-elle positive dans les affections non cancéreuses du tube digestif et possède une technique très compliquée. Simplifiée, perfectionnée, elle pourra peut-être un jour rendre service pour le diagnostic précoce.

TABLE I
COMPARAISON DE RÉSULTATS OBTENUS
AVEC QUELQUES RÉACTIONS LE PLUS CONNUES

Méthodes	Cancéreux		Non cancéreux	
	limite sup. de R+ en %	limite inf. de R+ en %	limite inf. de R+ en %	limite sup. de R+ en %
Hirschfeld et Halber (fixation du complément).....	77,7	17,5	1,5	11,6
Lehman-Facius (précipitation avec extr. canc.).....	94,5	—	3,6	—
Botelho (précipitation avec HNO ₃ à 1 % + sol. iodurée) ..	91,8	52,4	11,8	91,5
Verne (floculation à l'acétate de Cu).....	92	84	32	58
Albumine A. réaction de Kahn.....	96,6	51,7	15,5	38,7
Kopaczewski (lactogélification)	85,4	84	7,7	84
Roffo (coloration au rouge neutre)	83	30	0	77
Abderhalden, modifiée par Hirsch.....	81,7	60	16,5	54
Freund-Kaminer (absence de carcinolyse dans le Ca)				
— modification de Klein (cytolysé).....	100	18,5	0	72,2
— modification de Fuchs (fibrinolyse)	94	90	6,7	10
Aron (existence d'un principe actif dans les urines).....	85,5	50	10,7	50
Gruskin (intradermo avec extr. embryonn.).....	100	75,4	7,6	26,9

Un autre problème se pose encore : c'est d'associer certaines méthodes qui réunies pourraient donner un meilleur diagnostic. On pourrait ainsi par exemple associer la réaction de Fuchs à l'albumine A, réaction de Kahn, qui est négative dans les affections digestives, etc. Des essais dans cette direction furent déjà entrepris.

Espérons, qu'un jour une réaction pourra franchir les portes des laboratoires, quitter le domaine de recherches et entrer au service de la clinique et des malades.

CHAPITRE III

EXPÉRIENCES PERSONNELLES AVEC L'INTRADERMO-RÉACTION DE GRUSKIN

Cette réaction, que nous avons choisie pour sa simplicité, est basée sur l'hypothèse, que l'organisme cancéreux est sensibilisé vis-à-vis des protéines cancéreuses. Et comme Gruskin assimile la cellule cancéreuse à la cellule embryonnaire, les protéines cancéreuses doivent avoir forcément un caractère embryonnaire. On peut donc, à l'aide des extraits d'organes d'un embryon, mettre en évidence la sensibilisation cancéreuse, par une réaction d'allergie, une intradermo-réaction par exemple, qui ressemble beaucoup aux réactions d'allergie en cas de sensibilisation par certaines substances comme les pollens, différentes protéines, etc., mais l'intensité de la réaction Gruskin est beaucoup moindre.

Gruskin est persuadé, que les extraits embryonnaires constituent un antigène spécifique. Cette spécificité irait même jusqu'à différencier les tumeurs épithéliales des

conjonctives, et ceci à l'aide des extraits respectivement épithéliaux (foie) et conjonctifs (cordon ombilical).

TECHNIQUE DE LA RÉACTION

Préparation de l'antigène.

Nous avons préparé l'antigène exactement selon la technique donnée par son auteur. Cette technique est très délicate, car il faut obtenir un extrait injectable, qui ne soit pas stérilisé après la préparation : il faut donc prendre *les soins préliminaires suivants* : tout le matériel utilisé dans la réaction doit être pur, stérile et de réaction neutre.

Nous n'avons préparé qu'un seul antigène à partir du foie embryonnaire pour le diagnostic des tumeurs épithéliales. Nous nous sommes procuré des embryons aux abattoirs de Nancy. Selon la saison, nous avons pu trouver des embryons de moutons ou de porcs. Ceux de veaux sont relativement rares. Selon les indications de Gruskin, ces embryons ne doivent pas dépasser le 2^e mois de la vie fœtale. On les reconnaît grâce à leur relative petitesse, à la finesse de leur peau et à l'absence du système pileaire.

Il faut ouvrir l'abdomen aseptiquement, et on tombe directement sur le foie, qui vers cette époque de la vie fœtale est l'organe prépondérant. Ce foie doit fournir des cellules épithéliales, qui serviront à préparer l'extrait.

On enlève la capsule, on lave le foie dans l'eau distillée et stérilisée pour le débarrasser autant que possible du sang. On place les fragments du foie lavé dans un flacon d'Erlenmayer, contenant de l'eau distillée et stérilisée, et on agite vigoureusement, jusqu'à ce que toutes les cellules soient séparées du tissu fibreux. Cette opération est facilitée et abrégée, lorsqu'on introduit dans le flacon des billes de verre stériles et on agite ensemble. On

obtient ainsi une épaisse émulsion cellulaire, qui est centrifugée à une grande vitesse pendant 5 minutes. L'eau qui surnage est rejetée et les cellules lavées à plusieurs reprises, jusqu'à la disparition de toute trace de sang.

Les cellules humides sont épuisées avec 20 volumes d'une solution décinormale de soude. Il faut additionner la soude lentement, centimètre par centimètre, et agiter fortement, pour obtenir une émulsion homogène. On laisse cette préparation à la température du laboratoire pendant 24 h., ensuite on centrifuge le tout à une petite vitesse pendant 10 minutes. On prélève le liquide surnageant et on le neutralise avec une solution décinormale d'acide chlorhydrique, goutte par goutte, jusqu'à la neutralité ($\text{pH} = 7$). Pour déterminer le pH nous nous sommes servi de la phénolphthaléine. Mais, il est impossible d'obtenir avec cette méthode colorimétrique un pH vigoureux, avec un liquide albumineux, par lui-même déjà coloré. Pour éviter les erreurs, nous avons vérifié le pH par la méthode électrométrique et corrigé ensuite notre extrait avec des solutions très étendues. A ce propos, nous voudrions remarquer que, puisque l'auteur insiste sur l'importance d'un pH rigoureux, il serait souhaitable d'ajouter à la préparation une substance tampon, qui permettrait d'éviter les écarts, dûs à différentes causes. Parmi celles-ci énumérons l'influence de l'air qui acidifie, du chauffage qui alcalinise et enfin du verre des ampoules, qui libère des alcalis.

Après la neutralisation, l'antigène est mis en ampoules de préférence petites (0,5 cc.) et conservé dans un endroit frais, sombre. Il est prêt à l'usage.

Nous avons fait avant de nous en servir quelques épreuves de stérilité : ensemencement sur bouillon stérile et injections sous-cutanée et intrapéritonéale au lapin.

L'antigène sarcome dont nous donnons la préparation à titre documentaire est fait d'un mélange de gelée de Warthon et de

moelle osseuse rouge d'un embryon de veau. Ce mélange est trituré dans un mortier, où on a ajouté 2 volumes d'une solution saline (Cette trituration est extrêmement difficile, car la gelée glisse). On place l'émulsion obtenue dans un plat de porcelaine, qui est porté à la température de 75° C. jusqu'à la séparation de l'eau, qui doit être rejetée et les cellules laissées dans une consistance pâteuse. On les couvre d'éther, on agite, on décante l'éther et on laisse les cellules à la température du laboratoire pendant quelques minutes, jusqu'à ce que le reste de l'éther s'évapore. On ajoute ensuite 20 volumes de soude décinormale et on prépare comme l'antigène extrait du foie.

L'intradermo-réaction se pratique en injectant à l'aide d'une fine aiguille 2/10 de cc., de l'antigène dans la peau du bras. L'injection doit être poussée très lentement pour ne pas provoquer de faux pseudopodes. Si l'injection est faite dans le derme, on constate une papule blanchâtre avec une « peau d'orange ».

La lecture de la réaction se fait au bout de 15 minutes.

Dans les cas positifs, il se forme autour de la papule une surface rouge, érythémateuse, la papule elle-même devient également rouge et se déforme, émettant de très délicats pseudopodes. Il est souhaitable de faire une réaction de contrôle avec de l'eau physiologique. Ce test de contrôle doit rester toujours négatif.

Contre-indications données par Gruskin :

amaigrissement très prononcé et peau très fine, car l'injection intradermale est alors impossible.

Il ne faut pas pratiquer le test dans les maladies infectieuses, l'ictère, ou tout de suite après l'irradiation par R. X., après l'application du radium, ou après l'anesthésie.

Quant à nous, disons tout de suite, que si l'état de la peau joue un grand rôle dans la réaction sur quoi nous reviendrons encore, nous n'avons pu confirmer les autres contre-indications

de Gruskin, en particulier l'irradiation par radium ou R. X. Bien au contraire, le pourcentage de positivité est supérieur chez les traités, que chez les non traités, en quoi nous sommes d'accord, avec 3 auteurs américains, Mac Farland, Clark et Friedmann, qui ont vérifié également cette méthode.

RÉSULTATS

1^{er} GROUPE

Cancéreux irradiés, ayant une réaction positive

1. EOA (1) spino-cellulaire de la main	R++ (2)
2. Tumeur embryonnaire d'origine thymique	R+
3. EOA spino-cellulaire du nez	R+
4. Néoplasie œsophagienne	R+
5. Néoplasie du col utérin	R+
6. EOA inopérable du sein	R+
7. EOA spino-cell. du col utérin	R+
8. Sarcome de l'omoplate	R++
9. EOA pavimenteux du col utérin	R++
10. EOA du sein et de l'utérus avec métastases.....	R+++
11. Néoplasie utéro-pelvienne	R+
12. EOA rectal avec métastases	R++
13. EOA du nez	R+
14. Cancer de l'amygdale (phase ultime)	R+++
15. EOA pavimenteux du col utérin	R+
16. —	R+

(1) EOA = épithélioma.

(2) R+++ = réaction très positive; R+ = positive.

17.	—		R+
18.	—		R+
19.	EOA ano-rectal		R+
20.	Tumeur osseuse du pubis		R+
21.	Tumeur végétante de l'ovaire		R+
22.	EOA cylindrique de l'utérus		R+
23.	EOA pavimenteux du col utérin		R+
24.	Sarcome		R+
25.	EOA cylindrique de l'utérus		R+
26.	EOA du sinus, adénopathies		R++
27.	Néoplasie du larynx		R+
28.	— de l'œsophage		R++
29.	— de la lèvre		R+
30.	Conjonctivome de la gaine de vaisseaux		R++
31.	EOA du pharynx		R++
32.	EOA rectal opéré, récurrence, anémie		R++
33.	Sarcome du testicule droit opéré		R++
34.	EOA de la langue		R+
35.	EOA du cavum avec adénopathies sec. du cou	...	R++
36.	Sarcome du sinus maxillaire		R+
37.	Néo utérin		R+
38.	Sarcome à petites cellules		R++
39.	Sarcome de la région temporale droite		R++

2° GROUPE

Cancéreux irradiés ayant une réaction négative

1.	Néo du larynx		R—
2.	Néo de l'œsophage		R—
3.	EOA pavimenteux du col utérin		R—
4.	EOA spino-cellulaire du col utérin		R—

- | | |
|---|----|
| 5. Néo du col utérin | R— |
| 6. EOA baso-cellulaire de la langue | R— |

3^e GROUPE

Cancéreux non irradiés ayant une réaction positive

- | | |
|---|-----|
| 1. EOA malpighien baso-cell. de l'oreille | R++ |
| 2. EOA du col utérin | R++ |
| 3. Néo du pharynx | R+ |
| 4. Néo du médiastin | R+ |
| 5. Cancroïde de l'angle externe de l'œil | R+ |
| 6. EOA de la joue | R+ |
| 7. EOA malpighien du col utérin | R+ |
| 8. EOA malpighien atypique du col utérin | R+ |

4^e GROUPE

Cancéreux non irradiés, ayant une réaction négative

- | | |
|-------------------------------|----|
| 1. EOA labial inférieur | R— |
| 2. Néo du pylore | R— |
| 3. Néo du col utérin | R— |

5^e GROUPE

Non cancéreux, ayant une réaction négative

- | | |
|----------------------------|----|
| 1. Colite | R— |
| 2. Gastrite | R— |
| 3. Ulcus gastrique | R— |
| 4. Pleurésie | R— |
| 5. Arthrite du genou | R— |
| 6. Diabète infantile | R— |

7. Insuffisance mitrale	R—
8. Appendicite	R—
9. Maladie mitrale	R—
10. Epilepsie	R—
11. Adénite tuberculeuse	R—
12. Paraplégie hystérique	R—
13. Maladie de Hodgkin	R—
14. Sciatique	R—
15. Obésité	R—
16. Hystérie	R—
17. Angine de poitrine	R—
18. Tabès	R—
19. Cirrhose du foie chez un syphilitique	R—
20. Cortico-pleurite	R—
21. Sciatique	R—
22. Paralyse pseudo-bulbaire	R—
23. Bronchite chronique	R—
24. Sciatique	R—
25. Hémiplegie	R—
26. Sénilité	R—
27. Paralyse faciale	R—
28. Bronchite	R—
29. Sénilité	R—
30. Sénilité	R—
31. Hernie inguinale double	R—
32. Cirrhose hypertrophique du foie	R—
33. Insuffisance cardiaque	R—
34. Tuberculose pulmonaire	R—
35. Sénilité	R—
36. Syndrome de Korsakoff	R—
37. Hémiplegie chez un syphilitique	R—

38. Hypertension	R—
39. Hypertension, infirme	R—
40. Coliques hépatiques	R—
41. Bronchite chronique	R—
42. Cholécystite	R—
43. Rhumatisme chronique	R—
44. Mutilé après un accident	R—
45. Diabète maigre	R—
46. Goitre colloïdal	R—
47. Tuberculose pulmonaire	R—
48. Fibrome	R—
49. Métrite chronique	R—

6^e GROUPE

Non cancéreux, ayant une réaction positive

1. Leucémie, ablation de la rate	R+
2. Séquelles d'une fracture du crâne	R+
3. Eczéma suintant chez une achondroplasique	R++
4. Sénilité	R+
5. Hypertension, sénilité	R+
6. Pyélite	R+
7. Délire (encéphalite ?)	R++
8. Syndrome infectieux avec réaction méningée	R++
9. Asthme	R+
10. Abscess du poumon	R+
11. Œdème aigu du poumon	R++
12. Bronchite chronique (?)	R+
13. Sciatique	R+
14. Cholécystite chez un bacillaire	R+
15. Paralyse générale et tabès	R++
16. Tuberculose pulmonaire (période non fébrile) ..	R+

RÉSUMÉ DE RÉSULTATS.

Dans la table II, nous résumerons ces résultats, ensuite dans la table suivante, nous les comparerons à ceux obtenus par Gruskin et les auteurs, qui ont vérifié sa méthode.

TABLE II

DIAGNOSTIC	Nombre de cas	Réact. +	Réact. —	Positivité en %	Négativité en %
Cancéreux (total)	56	47	9	83,9	16,1
Cancéreux irradiés	45	39	6	86,6	13,4
Cancéreux non irradiés.	11	8	3	72,7	27,3
Non cancéreux ,	65	16	49	24,6	75,4

TABLE III

AUTEUR	NOMBRE de cas	RÉSULTATS
Gruskin (1932)	29 Ca	100 % +
»	53 non Ca	92,4 % —
Bacon	—	92 % résult. exacts
Pratt (1936)	100	92 % » »
Mac Farland, Clark et Friedmann (1935) .	103 Ca	75,4 % +
»	71 non Ca	74,1 % —
Binder	56 Ca	83,9 % +
»	65 non Ca	75,4 % —

DISCUSSION

Dans l'établissement de notre statistique, nous avons tenu compte de l'irradiation des cancéreux. En voici la raison. Gruskin prétendait, que l'irradiation empêche la réaction ou en tout cas la gêne. Or, en regardant les chiffres de la table I, nous voyons, que le pourcentage de positivité est plus élevé chez les malades irradiés (86,6 % +) que chez les non irradiés (72,7). Chez deux malades non irradiés et ayant une forte réaction positive, le traitement par R. X. pendant 2 semaines n'a pas diminué la réaction. Bien au contraire, dans la deuxième épreuve elle a été encore plus forte. Mc. Farland, Clark et Friedmann donnent des chiffres analogues. 82,3 % de R+ chez les irradiés et 68,7 % + chez les non irradiés. Pour nous ce phénomène s'explique par l'existence d'une désintégration tissulaire plus forte chez les irradiés, justement sous l'influence des rayons. Cette désintégration a pour effet la sensibilisation plus grande de l'organisme vis-à-vis les albumines.

En analysant de plus près ces résultats, nous voyons que les réactions les plus fortes et les plus constantes se trouvent dans les formes profondes, graves à extension rapide. Les 2 plus fortes réactions, que nous avons pu observer appartenaient, l'une à un malade atteint d'un cancer de l'amygdale étendu, et qui est mort 2 jours après notre épreuve, et l'autre à une femme présentant un double cancer du sein et de l'utérus avec métastases généralisées. En un mot, chez des malades, chez lesquels le processus destructif atteint le maximum.

Voyons maintenant les réponses négatives chez les cancéreux. Leur étude est instructive. Sur 9 cas de ces réactions nous trouvons 4 chez des malades atteints de cancers de la lèvre, du larynx, de l'œsophage, de la langue, les 4 autres chez des femmes ayant un cancer utérin. Mais nous n'avons examinés en tout que 7 malades du premier groupe, dont 4 étaient négatifs, tandis que nous avons eu 13 cancers de l'utérus, dont seulement 4 négatifs. Cela démontre, que les cancers petits comme ceux de la lèvre, du larynx, etc., réagissent peu, car ils sont peu envahissants, peu destructifs.

Prenons maintenant les malades non cancéreux, au moins cliniquement, qui ont présenté une réaction positive. Dans ce groupe, nous avons eu une leucémie splénectomisée et irradiée. Un cas d'eczéma suintant, un asthmatique, deux cas de maladies infectieuses fébriles, 3 cas de tuberculose, un syphilitique et quelques vieillards. Il y a lieu de penser que dans tous ces cas, il existait une sensibilité spéciale aux protéines, soit d'origine externe (asthme, eczéma) ,soit interne (maladies infectieuses fébriles, tuberculose, syphilis).

Dans un cas de fibrome et de goître colloïdal, la réaction était négative, de même que dans un cas de maladie de Hodgkin.

L'intensité de la réaction est assez faible, car sur 47 réactions positives, nous n'avons noté que 17 réactions fortes, caractérisées par la rougeur et les pseudopodes et parfois même une papule urticarienne. Dans les autres cas, on voyait surtout une rougeur et seulement des ébauches de pseudopodes.

On peut intensifier la réaction, soit en répétant l'injection dans le derme, soit en injectant auparavant 0 cc. 5 de l'antigène sous la peau. L'injection préalable des lipoïdes a le même effet. Nous avons observé avec ce procédé surtout l'amplification des réactions déjà fortes au début. Les réactions faibles ou négatives semblent peu bénéficier de ce traitement. Cette intensification de la réaction est un fait général à toutes les réactions cutanées, utilisées pour le diagnostic des états allergiques. G. Albus (1937) prétend augmenter la sensibilité vis-à-vis des réactions par l'injection de « l'Omnadine » produit allemand, contenant des lipoïdes biliaires. Pfannenstiel (cité par Albus) attribue à « l'Omnadine » une action activante sur les lipases, qui seraient alors capables de libérer les anticorps, jusque là, liés aux éléments cellulaires.

Tout ce que nous avons écrit, jusqu'à présent a trait à l'application de la réaction. Il est nécessaire d'examiner encore sa base théorique et expérimentale.

BASES THÉORIQUES

Comme nous l'avons déjà dit, pour Gruskin, c'est une réaction d'allergie. Il suppose que les tumeurs sont composées de cellules embryonnaires, étrangères aux cellules de l'hôte. La cellule embryonnaire serait arrêtée dans son développement normal et déviée sur le chemin d'une prolifération anarchique, donnant lieu à des produits anormaux. Ces produits anormaux pour l'adulte, existeraient normalement chez le fœtus. Ce rapprochement entre les tissus cancéreux et embryonnaires n'est

pas nouveau. Conheim, Letulle pour ne citer que ces deux là l'ont fait il y a déjà longtemps. Nombreux sont encore aujourd'hui les adeptes de cette théorie. On donne mêmes des preuves à l'appui. Ainsi Fuchs et ses collaborateurs (1933) constatent que le sérum embryonnaire se comporte de la même façon que le sérum cancéreux, cad. qu'il lyse la fibrine normale et n'attaque pas la fibrine cancéreuse. Quand on immunise des lapins avec l'embryon du rat, on provoque la formation des anticorps dans leur sérum, qui réagissent avec les sérums cancéreux et non avec les normaux (cité par Hirschfeld). G. H. Pratt, collaborateur de Gruskin veut démontrer la parenté des tissus cancéreux et embryonnaires par le fait, que leur incinération donne naissance à un résidu très lourd de sels inorganiques, tandis que l'incinération du tissu normal ne laisse qu'un résidu très petit et léger. Il est difficile de connaître la valeur de ces épreuves. En tout cas c'est une hypothèse, comme tant d'autres, que l'on peut admettre pour le besoin de la cause. Mais ce qui est plus difficile à comprendre, c'est la sensibilité spécifique d'un organisme cancéreux vis-à-vis des extraits embryonnaires, provenant de n'importe quel animal, comme le porc, le mouton, le veau, le cheval etc... Or nous savons, que les réactions d'allergie sont très spécifiques. Il existe une allergie pour le blanc d'œuf, pour le sérum de cheval etc... Même si les cellules tumorales donnaient naissance à des produits embryonnaires, qui sensibiliseraient l'organisme, comment admettre que celui-ci réagirait avec les protéines d'embryons de toutes les espèces. Il y a ici une divergence phylogénétique trop grande.

Gruskin a vérifié le test chez 116 étudiants, parmi lesquels il a trouvé 8 réactions positives, chez des individus, ayant tous des antécédents cancéreux. Il se base sur cette observation pour affirmer, que sa réaction peut diagnostiquer également la prédisposition au cancer. Comment expliquerait-il cela? Par quoi se ferait la sensibilisation? On ne le conçoit pas aisément. D'autre part un tel diagnostic de la prédisposition au cancer n'est pas à l'avantage de la méthode, car on désire savoir, si le malade a un cancer et non s'il en aura un dans l'avenir.

Nous avons donné au début de ce chapitre la technique de préparation de l'antigène. Gruskin en prépare deux : un extrait du foie pour le diagnostic des carcinomes et un autre extrait du cordon ombilical, pour le diagnostic du sarcome. Mais le cordon ombilical se compose d'une membrane ectodermique, de l'amnios en dehors, et à l'intérieur de la vésicule ombilicale et de l'allantoïde toutes les deux, d'origine endodermale, de vaisseaux sanguin d'origine mésodermique et de la gelée de Warton d'origine incertaine. Et comment avec ce mélange ecto, endo et mésodermique diagnostiquer spécifiquement une tumeur supposée mésodermale? D'ailleurs la division entre les carcinomes et sarcomes n'est pas encore définitive. Voilà les raisons pour ainsi dire théoriques, qui s'opposent à admettre une telle spécificité. Nous en avons encore d'autres, qui sont expérimentales. Pour ne pas être influencé dans la lecture de la réaction, nous la faisons sans connaître le diagnostic des malades. Nous avons eu la chance de tomber au début sur deux sarcomes, qui tous les deux ont donné une très belle réaction, avec l'extrait du foie, destiné par l'auteur au diagnostic des

carcinomes seulement. Il est possible que c'est simplement une coïncidence, mais sur 6 sarcomes que nous avons examinés, 6 étaient positifs avec l'extrait de foie, dont 4 très fortement, tandis que sur 50 carcinomes il n'y avait que 41 réactions positives, dont 13 seulement très fortement. Les sarcomes réagissent donc mieux que les carcinomes aux extraits hépatiques. Pour cette simple raison, nous n'avons pas préparé d'antigène à partir du cordon ombilical.

Comme nous l'avons exposé plus haut la spécificité de l'antigène de Gruskin ne nous semblait pas être évidente.

Nous avons donc entrepris des recherches pour savoir, s'il s'agit vraiment d'un antigène spécifique, ou simplement d'une substance agissant par ses protéines.

Antigène chauffé à 66°.

L'auteur interdit la stérilisation de cet antigène. Il suppose donc l'existence d'un principe thermolabile. Nous avons essayé de nous rendre compte, si le chauffage à 66° pendant 48 h. changerait les qualités de cet antigène, et nous avons dû constater qu'il n'en est rien. L'antigène chauffé à 66° s'est montré aussi actif que le non chauffé. Nous l'avons éprouvé sur 22 malades, et chaque fois les résultats étaient identiques avec ceux obtenus avec l'antigène non chauffé, pris comme témoin.

Antigène chauffé à 100°.

Nous avons alors chauffé l'antigène à 100° pendant 30 min. Cette fois encore, nous n'avons pu déceler aucun

changement dans l'action, car chez 12 malades, il a donné des résultats identiques avec le non chauffé. Nous pouvons donc affirmer qu'il n'existent pas de corps actifs, thermolabiles dans cet antigène.

Extrait hépatique adulte.

Nous avons ensuite cherché, si les autres extraits pourraient avoir une telle action. Notre choix a porté tout d'abord sur l'extrait hépatique adulte. Nous nous sommes servis de l'extrait dilué au 1/5 dans l'eau physiologique. Nous avons constaté, que l'extrait hépatique adulte, agit d'une façon presque identique à l'extrait embryonnaire et aux dilutions convenables il peut rendre les mêmes services. Nous l'avons vérifié sur 17 malades.

Extrait cérébral.

On pouvait se demander si cette action n'est pas due à un principe contenu dans le foie aussi bien embryonnaire qu'adulte. Nous avons donc pris comme témoin l'extrait cérébral. Nous l'avons injecté à l'état non dilué. Chez 18 malades, il nous a donnés des réactions qui sans être toujours exactement identiques à celles de l'extrait embryonnaire, ont néanmoins fourni un pourcentage d'exactitude très voisin, car sur 11 non cancéreux nous avons obtenus 4 R+ et sur 7 cancéreux seulement une réponse négative.

Sérum antitétanique.

Chez quelques malades nous avons pratiqué l'injection du sérum antitétanique dilué au 1/5, et nous n'avons pas remarqué de différence sensible avec les autres antigènes employés.

CONCLUSIONS

Nous pouvons donc affirmer que l'extrait hépatique embryonnaire de Gruskin n'agit que par ses albumines. Il ne contient pas de substance active spécifique, qui lui permettrait de diagnostiquer les tumeurs épithéliales car :

- 1° Il est positif dans 100 % de sarcomes.
- 2° Le chauffage ne lui fait pas perdre ses propriétés.
- 3° Les extraits non embryonnaires, ainsi qu'un sérum quelconque possèdent une action identique.

Nous pouvons affirmer ensuite que les solutions albumineuses ont la propriété de provoquer chez la plupart de cancéreux une réaction du type allergique, apparaissant 5 à 15 min. après l'injection intradermique et disparaissant très vite. Cette réaction paraît être due à la sensibilisation du cancéreux par les produits de désintégration tumorale. En effet elle est positive surtout dans les phases tardives de la maladie, chez les porteurs de grosses tumeurs et en cas de métastases.

Mais cette réaction est positive également chez un quart de non cancéreux. Nous l'avons trouvée également

positive chez des malades, où on ne pouvait pas découvrir aucune cause de sensibilisation soit d'origine externe soit interne.

Nous avons pu tout de même dégager quelques faits intéressants. Ainsi la réaction est très rarement positive chez les enfants, car sur 7 enfants, nous n'avons trouvé qu'une réaction légèrement positive. Elle est aussi peu positive chez les vieillards, bien que cela puisse paraître peu probable. Ainsi sur 26 malades de plus de 60 ans nous n'avons trouvé que 3 réactions positives. Le plus fort pourcentage de ces réactions existe donc chez les adultes.

L'état de la peau elle-même joue certainement un certain rôle; ainsi la peau des vieillards semble réagir plus faiblement, d'où le pourcentage très bas des réponses positives.

Nous n'avons pas pu trouver de rapport entre la réaction et le dermatographe, que nous avons recherché systématiquement chez tous les malades. La rougeur due au dermatographe disparaît d'habitude très vite, et si elle persiste quelquefois, on la différencie par une raie de contrôle, ou mieux par une pincement de la peau fait en même temps que la réaction.

Tout cela n'explique pourtant pas la positivité chez certains individus en apparence indemnes de cancer. Il serait intéressant de connaître le rôle du système vago-sympathique, du fonctionnement des glandes endocrines, qui pourraient peut-être élucider le problème.

En résumé :

1° On constate chez les cancéreux une sensibilité plus grande vis-à-vis des protéines hétérogènes injectées dans la peau, surtout dans les phases tardives.

2° Cette hypersensibilité existe chez un quart de non cancéreux.

3° On ne peut pas se baser sur elle pour diagnostiquer précocement un cancer et exposer, par exemple, un malade à une laparatomie.

4° Cette hypersensibilité peut servir tout au plus comme test de probabilité, surtout pour les cancers profonds.

5° Elle peut devenir un moyen commode pour constater la généralisation du cancer.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1) L'examen des éléments figurés et de la composition chimique et physico-chimique du sang des cancéreux ne semble fournir aucun renseignement pour le diagnostic précoce.

2) Les nombreuses « réaction cancéreuses » proposées en vue d'un diagnostic sérologique et biologique n'ont pas donné jusqu'à présent de résultats escomptés :

a) elles semblent être surtout dues à la destruction tissulaire, qui accompagne le cancer.

b) elles ne sont ni précoces, ni spécifiques.

c) la réaction de Fuchs devrait encore être étudiée, surtout dans le sens de sa simplification.

3) Ces conclusions s'appliquent aussi à l'intradermo-réaction de Gruskin.

4) On peut mettre en évidence une hypersensibilité cutanée des cancéreux vis-à-vis toutes les protéines injectées, et non seulement les embryonnaires, comme le prétend Gruskin.

Vu, le Président de thèse,
Nancy, le 21 juillet 1937
HOCHÉ

Vu et approuvé :
Nancy, le 22 juillet 1937
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
SPILLMANN

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 23 juillet 1937
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
BRUNTZ

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN. — Les ferments de défense de l'organisme animal. Paris, Doin éd. 1913.
- ALBUS G. — Augmentation de la sensibilité vis-à-vis des réactions cutanées utilisées pour le diagnostic des états allergiques. Münch. med. Woch. 1937, p. 87.
- ABRAGAM D. — Absence de sels biliaires dans le sérum des cancéreux. C. R. Soc. Biol. 1936, 121, p. 950.
- ALTHAUSEN, NOSALEVITCH, etc., REAKCIA ROFFO. VOPROSSY ONCOLOGUI, KHARKOFF, 1935, p. 57.
- ARON M. — Présence d'un principe spéc. dans l'urine des cancéreux. Presse méd. 1934, n° 41.
- Action d'extraits urin. sur les surrénales et sur les ovaires du lapin. Presse méd. 1935, n° 52.
- Discrimination du principe de l'urine de cancéreux actif sur le cortex surrénal du principe actif sur l'ovaire. C. R. Soc. Biol. 1936, 121, p. 973.
- Recherches sérologiques sur la nature du principe contenu dans l'urine canc. Presse méd., 1937, p. 175.
- ASCOLI. — Nouvelles recherches séro-hématologiques chez les cancéreux. Bioch. e Ter. Sper. Milan, 1934, p. 343.

- Quelques caractères du sang des canc. C. R. Soc. Biol. 1935. 1919, p. 902.
- ASCOLI et IZAR. — Meiostagmin reaktion. Münch. méd. Woch. 1910, p. 403 et p. 1.170.
- AURIN, KOWARZYK et FUCHS. — Recherches sur les rapports sérologiques entre le sang embryonnaire et cancéreux. Zeitschr. f. Immunitf. 1933, p. 420.
- BACON H.-E. — Détermination du cancer du rectum par le test Gruskin. Journal Lancet 1935, p. 498-503.
- BAJC O. — Réactions cancéreuses. W. Kl. Woch. 1927, n° 5.
- BAKALTSCHOUK et SOLOTAREFF. — Métabolisme basal chez les cancéreux. Voprossy Oncologii-Kharkoff, 1934, p. 199.
- BARTHELIS. — Résultats obtenus avec la réaction de Klein. Archiv. für Klin. Chir. 1935, p. 203.
- BARRAL Ph. — Réaction de déviation du complément à l'aninsuline. Bull. Ass. fr. E. Ca 1935, p. 723.
- BAUER K. — Zur diagnose maligner Tumoren aus dem Krankenserum. W. Kl. Woch. 1936, p. 266.
- BELOHRADSKY. — Sur quelques réactions du cancer appliquées au diagn. précoce. W. Klin. Woch. 1935, p. 1612.
- BENDA et KRETZ. — Ueber Erfahrungen mit der Freundschens Krebsdiagn. W. Kl. Woch. 1936, p. 174.
- BENDIEN. — Réactions pour la détermination quantit. de la labilité du sérum en part. en cas de tumeur maligne. Boll. leg. ital. per lotto contra cancro. 1933, p. 93-99.
- BENETATO et BENETATO-MODVAL. — pH sanguin chez les cancéreux. C. R. Soc. Biol. 1933, 114, p. 329.
- BENETATO Gr. — Etude comparative du pH des tissus embryonnaires adultes et canc. chez les rats. C. R. Soc. Biol. 1934, 116, p. 1093.
- BERNABEO. — Valeur pratique de la réaction d'Aron. Bol. Sc. Méd. Bologne 1935, p. 265.

- BERNHARDT F. — Présence de la lipase atoxyl-résistante dans le sérum cancéreux. *Zietschrift. f. Krebsf.* 1933, p. 450.
- BETTINI. — Nouvelle réaction d'Ascoli. *Giorn. Veneto Soc. Med.* Venise 1935, p. 378.
- BETUZZI. — Sur la réaction de Botelho. *Gazz. Med. Lombarda*, 1934, n° 2, p. 9.
- BING et MARANGOS (1). — Die diagnostischen Krebsreaktionen. *Bruns' Beiträge z. klin. Chirurgie*, 1934, 160, p. 417.
- BLUMENTHAL F. — Grundsätzliches zu der Frage der Blut-diagnostik und der Thérapie der Krebskrankheiten. *Le Cancer*, 1935, p. 185.
- BOIOVITCH G. — Allergie cancéreuse et phénomènes anaphylact. comme moyens de diagn. du Ca. *Srpski Archiv.* 1935, p. 787 (analysé par la Presse méd., 18 mars 1936).
- BOLOGNESI. — Sur le diagn. précoce du Ca. *Giorn. Méd. Prat.*, 1934, p. 131.
- BOTELHO (1). — Données récentes sur le sérodiagnostic du Ca. in : *Données nouvelles sur le sang de Gilbert et Weinberg*, 1932.
- BOUCHMANN. — Diagn. précoce du Ca par l'analyse du sang. *Revue de chirurgie*, Paris 1935, p. 587.
- BOUTARIE et BOUCHARD. — Action du sérum de souris porteuse de Ca au goudron sur le pouvoir fluorescent des solutions d'urane. *C. R. Soc. Biol.* 1935, 120, n° 31.
- BRANDT E. — Réaction de Fuchs. *Zeitschr. f. Krebsf.* 1936, p. 370.
- BRAULT. — Sur la présence et le mode de répartition du glycogène dans les tumeurs. *Comptes rendus*, 1894.
- BRAXTON, HICKS et HOCKING. — Evolution du test de fixation du complément pour le Ca. Rapport au Congrès intern. du cancer. Londres 1928, p. 447-51.

(1) Cet ouvrage contient une bibliographie importante.

- BRIEGER et TREBING. — Réaction antitryptique. *Klin. Woch.* 1908, n^{os} 22, 27, 29, 51.
- BRÜCKNER S. — Wartość Klin. odczynu Davisa. *Polska gaz. lek.* 1932, p. 30.
- CAPPRON. — Réaction de Kopaczewski. *C. R. Soc. Biol.* 1935, 120, p. 235.
- CARRIÈRE, MARTIN et DRIESSENS. — Modification de la réaction de Weltmann chez les cancéreux. *C. R. Soc. Biol.* 1935, 120, p. 31.
- CARULLA. — *C. R. Soc. Biol.* 1932, 110, p. 727.
- CASPARY. — Modification de la réaction de Fuchs. *Z. immun. forschung.* 1934, 82, 506.
- CHAUCHARD H. — Réaction de Verne dans le Ca. *Loire méd.*, février 1934.
- CHEVREL-BODIN et CORMIER. — Influence de la teneur du sérum en calcium et potassium dans la réact. de Verne. *Bull. Ass. fr. E. Ca.* 1933, p. 678.
- Recherches sur le pouvoir flocculant du sérum cancéreux. *C. R. Soc. Biol.* 1935, 118, p. 520 et *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, 55, p. 108.
- CHOLEWA et CERNELE. — La cutiréaction de Freund. *W. Klin. Woch.* 1933, p. 1072.
- CHRISTIANI A. — Beiträge zur Chemie des Carcinoms. *Zeitschr. f. Krebsf.* 1935, p. 447.
- CHROMETZKA et GOTTLIEB. — Réaction de Fuchs. *Z. exp. Med.* 1933, 426.
- CITELLI. — Sur quelques faits sérol. qui éclairent la nature des cancers humains. 1932, p. 1.
- CITELLI-PIAZZA. — Nouvelle réaction pour le diagnostic du Ca. *Minerva medica*, 1932, avril.
- CIZEK. — Réaction de Fuchs. *Prakticky lékar*, 1934, p. 250.

- Modification de la réaction de Fuchs (Carcinom reaktion mit Hilfe von Bacterium coli). Zeitschr. f. Krebsf. 1935, p. 311.
- CLEMENTE M. — Modifications quantitatives de la réaction de Bendien. Journ. Lab. and. clin. méd. 1935, p. 886.
- COLLIER W.-A. — L'importance du pH dans l'adénocarcinome de la souris d'Ehrlich. Zeitschr. f. Krebsf. 1934, p. 585.
- CORREA L.-M. — Les lipoides dans le cancer. Boll. Inst. med. exper. Buenos-Aires, 1933, p. 511.
- COSTA S.-F. — Sur la réaction de Bendien. Archivio de pathologia, 1932, p. 28.
- CRILE. — Réactions d'hémolyse. Ann. of. Surgery, 1908, p. 1063.
- CULLACH et CUYLER. — Réaction de Friedman et tumeurs hypophysaires. Endocrinology, 1937, p. 8.
- DANNEMEYER, SCHUBERT et TREPLIN. — II^e Kongress d. Lichtforsch. Kopenhagen, 1932.
- DEL RIO HORTEGA et IBANEZ GONZALES (1). — Sur les récentes investigations sur le diagnostic séro- et cytologique du cancer in : Rapports du II^e Congrès intern. de lutte scientifique et sociale contre le cancer, Bruxeles, 1936.
- DESAIVE et COHEUR. — A propos de la réaction d'Aron. Archives belges méd. expér. 1935, mars.
- DIECKMANN et MEHR. — Recherches de contrôle de la réaction de von Brehmer. Zeitschr. f. Krebsf. 1935, p. 217.
- DRUCKREY. — Krebsdiagnostik nach v. Brehmer. Klin. Woch. 1936, p. 61.
- DUCOING. — Précis de cancérologie. Paris, Masson 1932.
- VON DUNCERN. — Sérodiagnostic du cancer. Münch. méd. Woch. 1912, p. 1093 et 2854.

(1) Cet ouvrage contient une bibliographie importante.

- ELBAZ. — Réaction de Botelho. Thèse d'Alger, 1923.
- ELSBURG. — Cutiréactions par injection du sang. *Journal of. the Amer. med. Ass.* 1909, p. 1036.
- ELSBURG, NEUHOF et GEIST. — *Amer Journ. of. med. sc.* 1910.
- EMILIANI P. — L'albumine A. réaction de Kahn. *Policlinico*, 1935, 42, p. 629.
- EPSTEIN. — Méthodes séro-chimiques de diagn. précoce du Ca. *W. Kl. Woch.* 1935, p. 1553.
- Critique de la méthode de Links. *W. Kl. Woch.* 1935, p. 1179.
- FISCHER. — Recherches sériques ultramicroscopiques. *Archiv. f. Klin. Chirurgie*, 1936, 185, p. 189.
- FISCHER-WASELS. — Sur le sérodiagnostic du cancer d'après Lehman-Facius. *Klin. Woch.* 1935, p. 1508.
- FREUND E. — Disposition cancéreuse. *W. Klin. Woch.* 1910, p. 378.
- Diagnostic du cancer *W. Klin. Woch.* 1930, p. 993.
- Métabolisme constructif des Tumeurs malignes et sa relation avec le diagnostic et la thérapeutique. *Acta Unio intern. contra cancerum*. Bruxelles, 1936, p. 212.
- FREUND et KAMINER. — *Biochemische Grundlagen der Disposition zum Karzinom*. Springer, Vienne, 1925.
- FRIEDL et KULKA. — Fuchs test, *Zentrablatt, f. Gynäk.* 1934, 58, p. 2896.
- FRY. — Réaction de Botelho. *Bull. Ass. fr. E. Ca.* 1925, p. 52.
- FUCHS H.-J. — Nouvelle épreuve sanguine pour le diagnostic du cancer. *Münch. med. Woch.* 1932, p. 1711.
- Ueber dem Nachweis Tumorspezifischer anti-körper mittels der « Ca R ». *Kl. Woch.* 1933, 113.
- FUCHS H.-J. et DEVRIENT. — Sur la « Ca R ». *W. Kl. Woch.* 1933, p. 108.

- FUCHS H.-J. et FALKENHAUSEN. — Bioch. Z. 1932, p. 305.
- FUCHS H.-J. et KOWARZYK. — Spécificité tumorale et genèse des tumeurs. Klin. Woch. 1936, p. 283.
- FUCHS G. — L'influence des ondes courtes et ultracourtes sur la réaction de Freund-Kaminer. Kl. Woch. 1936, p. 759.
- GANDOLFO A. — La réaction de Roffo dans le cancer. Néoplasmes, 1932, p. 146.
- GAY E. — Valeur de la réaction Citelli-Piazza. Rivista di Clin. Médica, 1932, p. 671.
- GERLI P. — Calcémie potassémie et tumeurs malignes. Ospedale Maggiore 1933, p. 389.
- GILLIER R. — Lactogélification des sérums. Non spécificité cancéreuse. C. R. Soc. Biol. 1935, 118, p. 1324.
- GRUSKIN B.-A. — Serum test for the Diagnosis of Cancer based on a New Theory of Etiology. Am. J. M. Sc. 1929, 476.
- Intradermal test for the détermination of malignancy. Journ. of Lab. and Clin. Med. 1932, p. 1237.
- Allergic phenomena in malignancy. Penna Med. J. 1933, 62, 573.
- GUIBERT H.-L. — L'éosinophilie tissulaire dans l'inflammation et dans le cancer. Montpellier Médical, 1936, p. 260.
- GUÉRIN. — Réaction de Botelho. C. R. Soc. Biol. 1923, p. 1248.
- GUY A. — A propos de la « Réaction de Kopaczewski ». Bull. Ass. fr. E. Ca. 1935, 24, 224.
- HAOGENAUER et GRÆBL. — A propos de la réaction de Bendien appliquée au diagnostic du Ca. W. Kl. Woch. 1935, p. 1320.
- HARTMAN H. — Sérodiagnostic du Ca. Bull. Acad. méd. 1926, p. 412.
- HEINEMANN M. — Rayons mitogénétiques du sang et le diagnostic précoce du Ca. Le Cancer, 1933, p. 4.
- HILAROWICZ et JANKOWSKA. — Réaction de Roffo. Zentrbl. f. Chirurgie, 1927, p. 1494.

- HIRSCHFELD L. — Le problème du cancer et l'immunité Nowotwory, Varsovie, 1932, p. 267.
- Ueber die theoretischen Grundlagen der sero-diagnostik des Krebses. Rapport au II^e congrès intern. de lutte contre le Ca. Bruxelles, 1936.
- HIRSCHELD et HALBER. — De propriétés sérologiques du tissu embryonnaire et cancéreux. Méd. doswiad. i spol. 1932, 840.
- HOLIDAY et SMITH. — L'épreuve de Schubert et Dannemeyer pour le Ca. Am. Journ. of. Cancer. 1935, 23, p. 339.
- HUG W. — Calcium et cancer. Strahlentherapie, 1933, p. 118.
- HUMMEL. — Résultats obtenus avec la réaction cancéreuse de Klein. D. Zeitschr. f. Chirurgie, 1935, p. 618.
- INDOVINA et FABISCH. — Sur la glycolyse aérobie des hématies chez les cancéreux. Zeitschr. f. Krebsf. 1935, p. 63.
- ITCHIKAWA et BAUM. — Hématologie et sérologie du Cancer. Bull. Ass. fr. E. Ca, 1924, p. 27.
- IZAR G. — Réaction de la méiostagmine. Biochem. et thérapia sperim. 1911, fasc. IV.
- Réaction de Kahn. Klin. Woch. 1923, p. 2038.
- JACQ F. — Réaction de l'acétate de cuivre. Thèse de Paris 1934.
- JAHIEL R. — Thérapeutique des manifestations de choc cataménial. Monde médical. 1936, p. 974.
- JEDLICKA et WEICHERZ. — Sur la valeur de la réaction de Fuchs. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1934, p. 148.
- La réaction de Fuchs. Czasopis lekaru ceskych. 1934, n° 27.
- KAFKA J. — Réaction de Fuchs. Czasopis lekaru ceskych. 1934, n° 27.
- Nouvelles exp. sur la réac. de Fuchs. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1935, p. 241.
- KAHN. — Klin. Woch. 1924, zo. v. et 1925, p. 178.

- KAMINER G. — L'intradermo-réaction de Freund-Kaminer. W. Kl. Woch. 1933, p. 1576.
- KESSLER. — La réaction de sédimentation globulaire dans le diagnostic des tum. malignes. Dtsch. med. Woch. 1936, p. 258.
- KILDUFFE. — Réaction de coagulo-floculation de Weiss dans le Ca. Arch. of. Pathol. and. Lab. Med. 1933, 15, 393.
- KILLIAN. — Cristallisation anormale du NaCl dans le sang des poulets normaux et porteurs de sarcome. Acta cancrologica, 1934, p. 22.
- KLEIN. — Krebsdisposition, Krebsbewehr und ihre Diagnose. Archiv. Klin. Chir. 1935, 183, p. 194.
- KLEIN A.-E. — Sur l'emploi de l'intradermo-réaction de Freund-Kaminer dans le diagnostic de cancers cutanés. W. Kl. Woch. 1933, p. 1586.
- Sur les coli-cancéreux, existant dans l'intestin de cancéreux. W. Kl. Woch. 1933, p. 1587.
- KLUKOW et HOFFMANN. — De la valeur pratique des réactions cancéreuses. Pol. Gaz. lek. 1936, p. 320.
- KOPACZEWSKI W. — La réaction de lacto-gélification dans le cancer. Bases expérim.-technique. Bull. sciences pharmacol., 1935, 42, p. 135.
- Diagn. précoce du Ca. Zeitschr. f. Krebsf. 1935, 262.
- Réponse à la communication de M. Guy au sujet de la réact. de lactogélification. Bull. Ass. fr. E. Ca., 1935, p. 551.
- Les protides sériques dans le sang. C. R. Acad. Sciences, 1935, p. 1229.
- Lactogélification des protides sériques dans le cancer. C. R. Acad. Sciences, 1936, p. 990.
- KOEHLER K. — Présence de la lipase atoxyl-résistante à un taux augmenté dans le sang des cancéreux. Base scientif. pour le diagn. Zeitschr. f. Krebsf. 1935, 87.

- KOTZAREFF et CHODAT. — Propriété autophylactique du sérum cancéreux. C. R. Acad. Sciences, 1923, p. 460.
- KOTZAREFF et WEYL. — Recherches sérologiques. Paris Médical, 1923, p. 524.
- KUKLOVA, STUROVA et HAVIAR. — Recherche sur les ferments protéolytiques dans le sérum selon la méth. de Fuchs. Bratisl. lekarskie listy, 1934, n° 5.
- KYOSUKO KOMIYA. — Nagoya med. Journ. 1930, 4, 59.
- LACASSAGNE A., LOISELEUR J. et NYKA W. — Variations du pH plasmatique du lapin après transplantation de testicule normal ou cancéreux. C. R. Soc. Biol. 1933, p. 1379.
- LAMBRET O. — La cell. cancéreuse, cette inconnue. Echo méd. du Nord, Lille, 1936, p. 465.
- LAMBRET, POLONOWSKI, WAREMBOURG, DRIESSENS. — L'hyperglycémie dans le cancer. Echo méd. du Nord. 1936, n° 39.
- LANGE et HEUER. — Réactions photochimiques. Deutsch. med. Woch. 1924, p. 35 et 75.
- LEHMAN-FACIUS. — Sérodiagnostic. Klin. Woch. 1930, p. 2430, 1932, p. 775.
- Zeitschr. f. immun. forsch. 1933, 181; 1934, 99.
- LEHMAN-FACIUS et WITTING. — Sérodiagnostic du cancer par la ninhydrine. Deutsch. med. Woch. 1934, p. 1714.
- LINKS R. — Diagnostic précoce par mesures chim. exactes. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1934, p. 166.
- LOISELEUR. — Modifications du sang dans le cancer. C. R. Soc. Biol. 1935, p. 1038.
- LUGER, WEISS-OSTBORN et EHRENTHEIL. — Saponinhemolyse. Zeitschr. f. Immunit. forsch. 1924, p. 17.
- LUTTGE und v. MERTZ (réaction de). — D. med. Woch. 1925, 468.
- Modification de la réaction d'Abderhalden. Kl. Woch. 1926, p. 271.

- Mac FARLAND, JEFFERSON, CLARK, etc. — Expériences faites avec le test cutané de Gruskin. *J. of Lab. and Clin. med.* 1935, p. 468.
- MACKENSIE SHAW. — Fixation du complément. *The Lancet* 1922, 15.
- MAKOWER. — Du test sérol. de Bendien. *Nowotwory*, Varsovie, 1932, p. 321-4.
- MANDANO. — Sur la valeur de la réact. de Davis pour le diagn. du Ca. *Athena*, Rome, 1935 p. 287.
- MANGERI. — Sur les nouvelles réact. de Maurice Ascoli. *Giorn. Clin. Méd. Parme* 1935, p. 528.
- MARCUS. — Pouvoir antitryptique du sang cancéreux. *Klin. Woch.* avril, juin 1908 et janvier 1909.
- MARQUES DOS SANTOS. — *C. R. Soc. Biol.* 1922 p. 713.
- MELLO. — *C. R. Soc. Biol.* 1913.
- MENDELEEFF. — Nouvelle méthode biologique du diagn. du cancer. *Le Cancer*, 1935, p. 131.
- Pouvoir coagulant des glob. rouges de cobayes cancéreux et normaux. *C. R. Soc. Biol.* 1935 p. 1190.
- MENNITI J. — Diagnostic du cancer par les enzymo-réact. *Arch. de Biol.* 1926, 3, 17.
- METTENLEITER. — L'intradermo- réaction de Freund-Kaminer. *Monatschr. f. Krebsbekämpf.* 1935, p. 240.
- MEYER R. — Sur l'article de Klein (Prédisposition canc. et valeur diagn.) *Klin. Woch.* 1935 p. 971.
- MICHON. — De l'immunité active dans le traitement curatif des tumeurs malignes. Thèse de Nancy 1924.
- MINGAZZINI. — Recherche des protéines spécif. de défense comme moyen de diagn. du Ca. *Boll. lega ital. per lotta contra cancro* 1934, p. 10.
- MONDAIN, DOURIS et BECK. — *Ann. Inst. Pasteur* 1926 p. 431.

- MONNIER M. — Réact. d'Aschheim-Zondek dans le diagn. des tumeurs cérébrales. Presse méd. 1937, p. 412.
- MONTPELLIER, BARTOLI et CHIAPPONI. — Dernières recherches sur le sérodiagn. du cancer. Algérie médicale 1933 p. 266.
- MONTPELLIER et HERBAUT. — Réact. d'Aschheim-Zondek dans les chorio-épithél. du testicule. C. R. Soc. Biol 1933, p. 777.
- MOPPETT (Réaction de). — M. J. Australia 1932, 718 et 1934, 681 (analysé par Am. Journal Canc.).
- MORELLI E. — Lipoides et tumeurs. Studium, 1933, p. 188.
- MURZYNSKI et SILBERSTROM. — La réact. de Hirschfeld et Halber. Klin. Woch. 1932 N° 7.
- MUSELIN, WOODWARD etc. — Taux en vit. C dans les tissus cancéreux. J. of biological Chemistry 1936, 114, p. 47.
- NABIAS. — Contribution à l'étude du terrain cancéreux avant l'apparition de la tumeur, pendant son évolution et après sa guérison apparente. Bull. Ass. fr. E. Ca 1935, p. 284.
- NAKAGAWA, TAKASUGI, etc. — La méthode de Lehmann-Facijs Klin. Woch. 1935, 1218.
- Notre méthode du diagnostic sérol du cancer. Klin Woch. 1936, p. 21.
- NASEMANN H. et WEBER (1). — La valeur diagnostique de la réaction cancéreuse de Klein. M. méd. Woch. 1937, p. 255.
- NEGRI. — Emploi de l'extrait alcool d'urine dans le diagn. du cancer. Riforma Médica. 1935, p. 200.
- NEMEC. — La réaction de Links. Casop. Lek cesk. 1936, p. 54.
- NETHER et ORATOR. — Mitteil Grenzgeb. méd. chir. 1922, fasc. 5.
- NICOL R. — La valeur de la réact. de sédimentation des érythrocytes pour le diagn. du Ca. Bull. Ligue intern. Suisse contre cancer, p. 76-102.

(1) Cet ouvrage contient une bibliographie de la réact. de Klein.

- Diagn. précoce et traitement du Ca. par le vaccin du Dr Arman. Schw. méd. woch. 1936, p. 15.
- ONGANIA R. — Atti. III conv. Naz. Lega it Lotta c. il cancro. Rome 1934, p. 615.
- PELCZAR K. et BIELOSZABSKI W. — La réaction de flocculation par le froid de Kungai et Yanabashi dans les recherches sur l'immunité dans les néoformations malignes. Bull. intern. Acad. Polon. Sc. et Lettres, 1933, p. 318.
- La signification de la réact. de Kungai et Yanabashi pour le sérodiagn. du Ca. Acad. polon. Sc. et Lettres, 1933, p. 329.
- PÉRICAUD H. — Nouvelles contributions à la biologie, au diagnostic précoce et au traitement du cancer. Néoplasmes 1934, p. 47.
- PEYRE. — Epreuves sérologiques pour le diagnostic du cancer. Bull. méd. 1924, p. 1072.
- PFEIFFER et FINSTERER. — Autoanaphylaxie cancéreuse. W. Kl. Woch. 1909, n^{os} 28 et 29.
- PICCALUGA. — Sérologie du cancer. Tumori 1925, p. 265 et 291.
- PIETRAVALLE N. — Le calcium et le potassium dans le cancer. Athena, Rome, 1932, p. 73.
- PIOTROWSKI G. — Les réactions de Botelho et Fry. Paris Méd. 1927, p. 91.
- POLICHETTI. — La réaction de Kopaczewsky. Giorn. venetato. Sc. Méd. 1935, p. 377.
- PONZI E. — La réaction d'Ascoli. Ateneo Parmense 1934, p. 595-599.
- POOL E.-H. — Cancer cells in the Blood Stream. Am. Journ. Cancer, 1934, 21 : 99.
- PORRIOT, LERRAT et GUICHARD. — L'éosinophilie sanguine des tumeurs mal. Ann. Anat. path. et anat. méd.-chir. Paris, p. 113.

- POURBAIX Y. et BOYTAERET R. — Acides gras dans le plasma cancéreux. C. R. Soc. Biol. 1934, 115, p. 1408.
- PRATT GERALD H. — Diagnostic du cancer gastrique par la gastroscopie et le test Gruskin. Archives of. Surgery 1936, p. 138.
- PREGL et DE CRINIS M. — Les ferments de défense. Fermentenforschung. 1918, p. 58.
- PUECH. — Etude des albumines dans le sérum en cas de maladie. Thèse de Montpellier, 1924.
- PURJESZ B. — Recherches sur la coagulation du sérum de malades et d'animaux normaux et cancéreux. Zeitschr. f. Krebsforsch, 1936, 44, p. 1.
- RAKOW A. — Sur la réserve alcaline du sang chez les cancéreux. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1934, p. 38.
- REBAUDI. — Néoplasmes 1930, 9, 99.
- REDING. — Le métabolisme du sujet cancéreux et cancérisable. Bull. Ass. fr. E. Ca. 1932, p. 399.
- REICHEL H. — Sédimentation sanguine dans les tumeurs malignes. Med. Klin. 1936, H. 52.
- RETEL. — La réaction de Botelho. Thèse de Paris. 1925.
- ROFFO A.-H. — Réaction de flocculation. Néoplasmes 1924, p. 218.
- Réactions cancéreuses. Zeitschr. f. Krebsf.. 1926, p. 89.
 - Réaction du rouge neutre. Les Néoplasmes 1926, p. 174.
 - Pouvoir réduct. du sérum. Ca. Les Néoplasmes. 1927, p. 5.
 - Photospectométrie de la réaction du rouge neutre dans le sérum Ca. Bol. Inst. méd. expér. 1933, p. 5-58.
- ROFFO et CORREA. — Etude physico-chim. du sérum cancéreux. Memoria Inst. méd. expér. 1923, 27-XII.
- RONDONI. — Critique des récentes tentatives de séro- et cyto-diagnostic du cancer. Rapport au II^e Congrès contre le Ca. Bruxelles 1936.

- ROUSSY (1). — Le Cancer in : Traité de Médecine de Roger, Vidal, Teissier. Paris, Masson éd., 1929.
- ROUSSY et PEYRE. — La réaction de Botelho. Bull. ass. fr. E. Ca. 1925, p. 61.
- ROUSSY, OBERLING et GUERIN. — La réaction d'Aron. Presse médicale 1934, p. 1641.
- RUD E. — Recherche sur le temps de coagulation du sang chez les cancéreux. C. R. Soc. Biol. 1927, 366.
- SACHS H. — Betrachtungen über die Serodiagnostik der Geschwülste. Strahlentherapie, 1923, p. 795.
- Problème de la nature du changement syphilitique du sang. Klin. Woch. 1936, p. 1597.
- SALAMON (Mlle E.). — A propos du diagnostic du cancer par le procédé de Mlle Mendéléeff. An. Inst. Pasteur, 1936, p. 299.
- SALOMON. — Sur la « Ca R » de Fuchs. Münch. Med. Woch. 1933, 80, p. 469.
- SANCHEZ M. — La réaction d'Abderhalden dans le diagnostic du cancer. Am. Journ. of. cancer, 1933, p. 40.
- SAPHIR et HIRSCHBERG. — Réaction de fixation du complément. Journ. of. Immun. 1933, p. 439.
- SCHRAGGI. — Sur la concentration en ions hydrogènes du sang des cancéreux. Tumori, Milan, p. 393.
- SEHRT E. — Zur Frühdiagnose des Krebses. Münch. Med. Wochensehr. 1935, p. 2074.
- SERVANTE et BARAN. — Le dosage des phénols urinaires en part dans le post-partum et les états cancéreux. C. R. Soc. Biol. 1935. 118, p. 147.
- SHEAR M.-J. — Le rôle du sodium, K, Ca, Mg, dans le cancer. Am. Journ. of. cancer, p. 924.

(1) Cet ouvrage contient une bibliographie importante.

- SIEVERS OLAF. — Sur la constatation de la fonction antigénique spécif. du cancer par la floculation. *Zeitschr. f. Krebsf.* 1934, 41, p. 307.
- SIMON. — Vérification clinique des méthodes de diagn. (Réact. de Klein). *Semaine scientif. de Francfort A. M.*, 1934, p. 50.
- SIMON R. et CAUSSADE L. — Valeur diagn. de la réact. d'Abderhalden. *Revue méd. de l'Est*, 1920, p. 310.
- SIVORI. — *Riforma medica*, 1931, 403.
- SLOSS M.-A. — Les réactions humorales dans le cancer et le précancer. *Arch. mal. app. digest.* 1929, p. 512.
- SPILLMANN et BENECH. — Essais de la séro-réaction d'Abderhalden. *Revue méd. de l'Est*, 1914, p. 373.
- STERLING-OKUNIEWSKI. — Sédimentation des glob. rouges chez les cancéreux en présence d'antigène et sa valeur diagnostique. *Nowotwory*, Varsovie, 1934, p. 5-10.
- STERN K. et WILHELM R. — Signification des facteurs antilytiques dans le sérum des cancéreux. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 1933, p. 54.
- STEVENIN H. — Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin. Thèse de Paris, 1911.
- STOLZ, ARON, WEISS, KUNTZMANN. — Recherches sur la valeur théorique et pratique de la « réaction du cancer » d'Aron. *Bull. Acad. Méd.* 1936, p. 122.
- SULGER E. — Sur la valeur diagn. de la cutiréaction sérologique dans le Ca. *Méd. Klinik.* 1922, 43 : 1374.
- SUPNIEWSKI, HANO, TASCHNER. — Recherches sur la teneur en acide ascorbique des tissus néoplasiques. *Bull. intern. Acad. polon. Sc. et Lettres.* Cracovie, 1935, p. 345.
- SURMONT, TIPREZ, DRUART. — Réaction de Botelho et pouvoir antitryptique. *C. R. Soc. Biol.* 1927, 96, 869.
- TABANELLI. — Métabolisme du calcium et tum. malignes. *Riv. Patol. Sperim.* 1933, p. 234.

- TAGARIELLA. — Sur la réaction d'Aron. *Riforme méd.* 1936, p. 246.
- TEDESCO-POLLAK. — Séro-diagnostic du cancer (réaction de Botelho). Thèse de Paris, 1926.
- TEUFL R. — Signification de la « bande de coagulation » de Weltmann pour le diagnostic du Ca. *Kl. Woch.* 1935, p. 135.
- THOMAS et BINETTI. — Le diagnostic sérol. du Ca. basé sur l'étude du pouvoir réducteur du sérum. *Néoplasmes*, 1922, n° 2.
- THOMSON E.-F. — Recherches critiques sur 100 cas (Réaction de Moppett). *J. Canc. Res. Com. Univ. Sydney*, 1936, 7, 116.
- TISSERANDET P. — Sur le dépistage précoce des néoformations. *Néoplasmes*, 1934, p. 316.
- TRUHAUT et SANNIÉ. — Le pouvoir mercurio-réduct. urinaire des cancéreux. *Bull. ass. fr. E. Ca.* 1933, p. 414.
- VERCELLONA. — Sur la teneur en trypsine, kathepsine, amylase et lipase du cancer et du sang des malades cancéreux. *Zeitschr. f. Krebsf.* 1935, p. 163.
- VERCELLOTTI et PAVESI. — Réactions cancéreuses. *Tumori*, 1927, p. 61.
- VERCESI et GUERCIO. — Nouvelle réaction d'Ascoli. *Rif. med.* 1934, p. 1299.
- VERNE, BRICK, etc. — Conditions expér. du diagn. sérol. des cancers. *Arch. Inst. Prophylact.* 1930, II, n° 2.
- VIRCHOW. — *Pathologie des tumeurs*. Paris, 1876.
- VOLKMANN. — Recherches comp. sur le diagn. sérol. du Ca. *Deutsch. med. Woch.* 1926, p. 655.
- VOLKOVA et RICHET. — Valeur diagn. de la teneur en cholest. du sang chez les Ca. *Voprossy Oncol.* 1935, p. 64.
- WACEK et PESTA. — Sur l'essence de la réaction cytolitique dans les exp. de contrôle. *Zeitschr. f. Krebsf.* 1936, p. 345.
- WEBER et SCHÜLE. — Expériences chimiques sur la réaction de Links. *Chirurg.*, 1934, 6, 633.

- WEISS E. — Coagulo-floculation test par malignant tumors. Arch. Path. 1932, 13 : 106.
- WEISZ. — Eosinophilie locale dans les tumeurs en part dans le Ca du col utérin. Thèse de Nancy, 1933.
- WELSCH. — Moppett test. J. Canc. Res. Univ. Sydney, 1936, 132.
- WIGAND. — Réaction au tanin. M. Med. Woch. 1926, p. 521.
- ZACHO. — Recherches sur la réaction de Hirschfeld. Zeitschr. f. Krebsf. 1936, p. 434.
- ZACHO et POULSEN. — Même journal, p. 458.
- ZDRAZIL R. — Fixation du complément avec un extr. de bile déli-poïdée. C. R. Soc. Biol. 1936, 122, p. 418.
- ZUECH S. — Sur la valeur de la réaction de Mertz. Giorn. Veneto. Sc. med. 1935, p. 792.
- ZWERC et LAUBER. — Valeur Clin. de la réaction cancéreuse de Lederer. D. Med. Woch. 1933, 59, p. 283.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	3
CHAPITRE I. — Court aperçu des modifications des éléments figurés et de la composition chimique et physico-chimique du sang chez les cancéreux	
I. Modifications des éléments figurés du sang	9
II. — de la composition chimique du sang	10
III. Modifications physico-chimiques du sang..	15
Conclusions	16
CHAPITRE II. — Diagnostics sérologiques et biologi- ques du cancer. Classification	
I. Diagnostics sérologiques	17
Méthodes de fixation du complément ..	19
Méthodes recherchant la labilité du sérum	25
Réactions de fermentation	36

II. Diagnostics biologiques	45
Recherches sur la coagulation du sang .	45
Sédimentation sanguine	46
Hémoculture	47
Méthodes hémoclasiques	47
Examen des urines	48
Méthodes basées sur des bases empiri- ques diverses	50
Association des méthodes	51
Cutiréactions	52
Conclusions	54
CHAPITRE III. — Expériences personnelles avec l'intradermo-réaction de Gruskin	59
Technique de la réaction	60
Résultats	63
Résumé des résultats	68
Discussion	69
Bases théoriques	71
Conclusions	77
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	81
BIBLIOGRAPHIE	83
